



PCT/EP200 4 / 0 5 3 3 8 9

18. Dez 2004

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 07 JAN 2005
WIPO PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 27. AUG. 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 02131/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Ferrocenyl-1,2-diphosphine, deren Herstellung und deren Verwendung.

Patentbewerber:

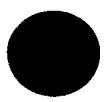
Solvias AG

Klybeckstrasse 191

4057 Basel

Anmeldedatum: 12.12.2003

Voraussichtliche Klassen: C07D, C07F





Ferrocenyl-1,2-diphosphine, deren Herstellung und deren Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,2-Disekundärphosphinferrocene mit wenigstens einer zyklischen Phosphingruppe, Verfahren zu deren Herstellung; Metallkomplexe mit diesen Di-phosphinferrocenen; sowie die Verwendung der Metallkomplexe als Katalysatoren für enantioselektive Anlagerungsreaktion an prochirale organische Verbindungen.

Chirale Diphosphine sind nützliche Liganden für die asymmetrische Katalyse, besonders für die enantioselektive Hydrierung von ungesättigten, prochiralen, organischen Verbindungen. In letzter Zeit sind auch Diphosphine mit zyklischen Sekundärphosphinresten (zum Beispiel Phosphetan- oder Phospholanresten) für diesen Zweck bekannt geworden. So sind in der EP-B1-0 592 552 und von M. J. Burk in Acc. of Chem. Res. Vol. 33, No. 6 (2000), Seiten 363 bis 372 1,2-Diphospholane von zum Beispiel Benzol oder Ethan, sowie 1,1'-Ferrocenyl-diphospholane, ihre Herstellung über zyklische Butandiolsulfate, und deren Verwendung in Metallkomplexen zur enantioselektiven Katalyse beschrieben. Die Phospholanreste sind in den α,α' -Stellungen mit zum Beispiel Methyl oder Ethyl substituiert, um die gewünschte Chiralität zu gewährleisten. Bei den 1,1'-Ferrocenyl-diphospholananen sind die Phospholangruppen an je einen der beiden Cyclopentadienylringe gebunden. U. B. Berens et al. beschreiben in Angew. Chem. 112 (11) Seiten 2057 2060 (2000) 1,1'-Diphosphetanylferrocene mit α,α' -Substituenten wie zum Beispiel Methyl. 1,1'-Diphosphetanylferrocene werden auch in der Wo 98/02445 erwähnt. In der EP-B1-0 889 048 werden Benzol-1,2-diphospholane vorgeschlagen, deren Phospholanringe zusätzlich mit Alkoxygruppen substituiert sind.

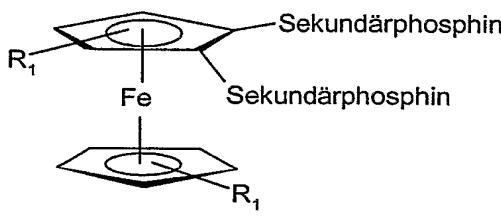
Als bestes Herstellverfahren für zyklische Sekundärphosphine hat sich bislang die Umsetzung primärer Diphosphine mit gegebenenfalls substituierten Alkylen sulfaten erwiesen (siehe M. J. Burk in J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, Seiten 8518.8519). Die Herstellung primärer Diphosphine ist in der Ferrocenreihe, wie zum Beispiel für Ferrocen-1,2-diphosphine noch gar nicht beschrieben. Ferrocenyl-1,2-disekundärphosphine mit wenigstens einer zyklischen Phosphingruppe sind auf Grund der synthetischen Schwierigkeiten noch nicht bekannt.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man mit organischen Lithium- oder Magnesium-umverbindungen in Ferrocen-Monophosphinen das nicht-aktivierte Wasserstoffatom in Orthostellung zur Phosphingruppe dann in hohen Ausbeuten regioselektiv metallieren kann,

wenn die Phosphingruppe Amino- und/oder Oxy substituenten enthält. Die Reaktion verläuft dann besonders gut, wenn am P-Atom zusätzlich Boran der Formel BH_3 gebunden ist. Diese metallierten Ferrocen-Monophosphine können in einfacher Weise, in überraschend hohen Ausbeuten und sogar im industriellen Massstab in Ferrocen-1,2-diekundärphosphine mit wenigstens einer zyklischen Sekundärphosphingruppe übergeführt werden.

In Ferrocenen wird mit der Metallierung eine planare Chiralität erzeugt. Es wurde zusätzlich überraschend gefunden, dass die Metallierung dann hoch stereoselektiv verläuft, wenn an die N- beziehungsweise O-Atome in der Phosphingruppe der Monophosphinferrocene chirale Reste gebunden sind, die insbesondere in α - oder β -Stellung zu den N- beziehungsweise O-Atomen ein chirales C-Atom enthalten. Auf diese Weise werden mit der Synthese direkt Diastereomere in hohen optischen Ausbeuten erhalten, so dass aufwendige Trennoperationen vermeidbar sind. Metallkomplexe mit den Ferrocen-1,2-diekundärphosphinen eignen sich hervorragend für eine asymmetrische Hydrierung bei hohen chemischen und optischen Ausbeuten.

Ein erster Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder im wesentlichen reinen Diastereomeren,



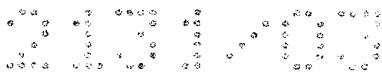
(I),

worin

R_1 Wasserstoffatom oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, und wenigstens ein Sekundärphosphin eine unsubstituierte oder substituierte zyklische Phosphingruppe darstellt.

Bei R_1 als Alkyl kann es sich zum Beispiel um Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder t-Butyl handeln. Bevorzugt ist R_1 ein Wasserstoffatom.

Die nicht-zyklische, sekundäre Phosphingruppe kann zwei gleiche oder zwei verschiedene Kohlenwasserstoffreste enthalten. Bevorzugt enthält die Phosphingruppe zwei gleiche Kohlenwasserstoffreste. Die Kohlenwasserstoffreste können unsubstituiert oder substituiert sein und sie können 1 bis 22, bevorzugt 1 bis 12, und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atome ent-



halten. Ein bevorzugtes nicht-zyklisches Sekundärphosphino ist jenes, worin die Phosphingruppe zwei gleiche oder verschiedene Reste, ausgewählt aus der Gruppe lineares oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl; unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₅-C₁₂-Cycloalkyl oder C₅-C₁₂-Cycloalkyl-CH₂-; Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (zum Beispiel F, Cl und Br), C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl (zum Beispiel Trifluormethyl), C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy (zum Beispiel Trifluormethoxy), (C₆H₅)₃Si, (C₁-C₁₂-Alkyl)₃Si, Sekundäramino oder -CO₂-C₁-C₆-Alkyl (zum Beispiel -CO₂CH₃) substituiertes Phenyl oder Benzyl, enthält.

Beispiele für P-Substituenten als Alkyl, das bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthält, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, und die Isomeren von Pentyl und Hexyl.

Beispiele für P-Substituenten als gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl- und Ethylcyclohexyl, und Dimethylcyclohexyl. Beispiele für P-Substituenten als mit Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl und Halogenalkoxy substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Trimethylphenyl, Ethylphenyl, Methylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Bis-trifluormethylphenyl, Tris-trifluormethylphenyl, Trifluormethoxyphenyl, Bis-trifluormethoxyphenyl und 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl.

Bevorzugte Phosphingruppen sind solche, die gleiche oder verschiedene und bevorzugt gleiche Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Benzyl und besonders Phenyl, die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, F, Cl, C₁-C₄-Fluoralkyl oder C₁-C₄-Fluoralkoxy, enthalten.

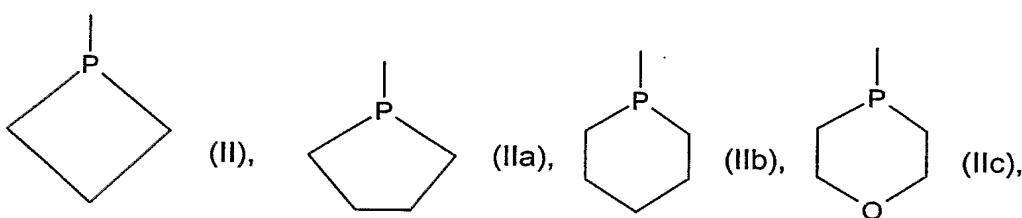
Die Sekundärphosphinogruppe entspricht bevorzugt der Formel -PR₂R₃, worin R₂ und R₃ unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, der unsubstituiert oder substituiert ist mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Di-C₁-C₄-Alkylamino, (C₆H₅)₃Si, (C₁-C₁₂-Alkyl)₃Si, oder -CO₂-C₁-C₆-Alkyl.

Bevorzugt sind R₂ und R₃ gleiche oder verschiedene und insbesondere gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl, und insbe-

sondere unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -NH₂, OH, F, Cl, C₁-C₄-Fluoralkyl oder C₁-C₄-Fluoralkoxy substituiertes Phenyl.

Besonders bevorzugt bedeuten R₂ und R₃ gleiche oder verschiedene und insbesondere gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, und unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Fluoralkyl substituiertes Phenyl.

Zyklisches Sekundärphosphino kann den Formeln II, IIIa, IIIb oder IIIc entsprechen,



die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind mit -OH, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxyphenyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxybenzyl, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxybenzyloxy, oder C₁-C₄-Alkyliden-dioxyl.

Die Substituenten können in einer oder beiden α -Stellungen zum P-Atom gebunden sein, um chirale C-Atome einzuführen. Bei den Substituenten in einer oder beiden α -Stellungen handelt es sich bevorzugt um C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl, zum Beispiel um Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Benzyl oder -CH₂-O-C₁-C₄-Alkyl beziehungsweise -CH₂-O-C₆-C₁₀-Aryl.

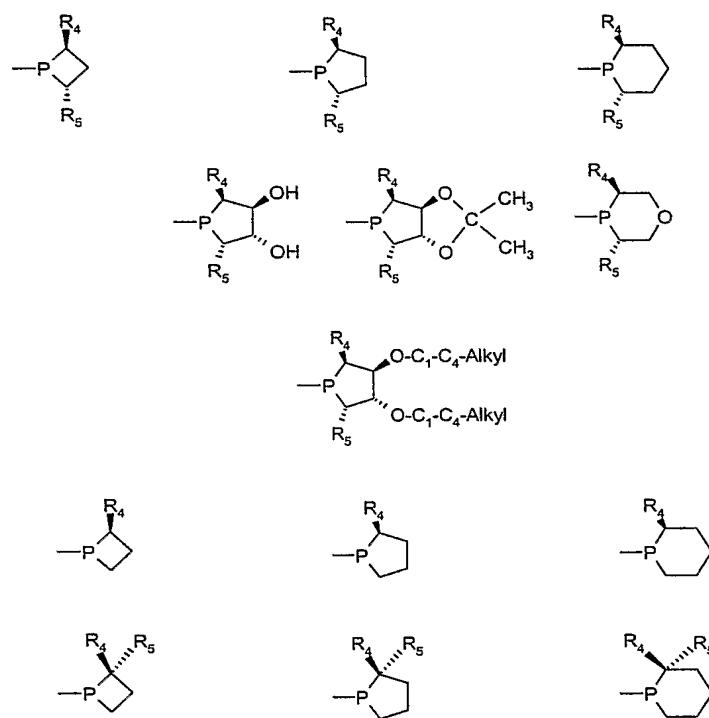
Bei Substituenten in den β, γ -Stellungen kann es sich zum Beispiel um C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, oder -O-CH₂-O-, -O-CH(C₁-C₄-Alkyl)-O-, und -O-C(C₁-C₄-Alkyl)₂-O- handeln. Einige Beispiele sind Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, -O-CH(Methyl)-O-, und -O-C(Methyl)₂-O-.

Je nach Art der Substitution und Anzahl der Substituenten können die zyklischen Phosphinreste C-chiral, P-chiral oder C- und P-chiral sein.



An zwei benachbarte C-Atome in den Resten der Formeln II bis IIc kann ein aliphatischer 5- oder 6-Ring oder Benzol ankondensiert sein.

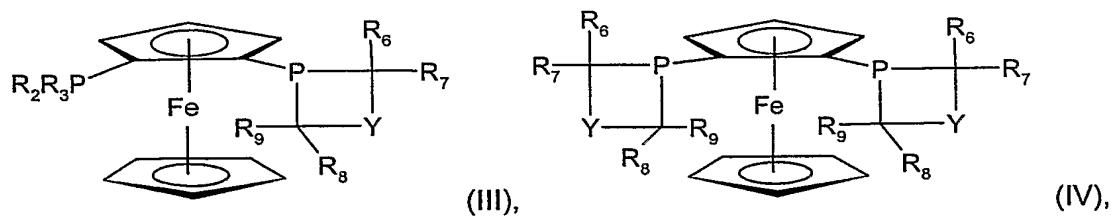
Bevorzugt entspricht das zyklische Sekundärphosphino den Formeln (nur eines der möglichen Diastereomeren angegeben)



worin

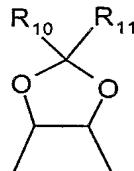
die Reste R_4 und R_5 für $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, zum Beispiel Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Benzyl, oder $-CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$ beziehungsweise $-CH_2\text{-}O\text{-}C_6\text{-}C_{10}\text{-Aryl}$ stehen, und R_4 und R_5 gleich oder voneinander verschieden sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die Verbindungen der Formel I den Formeln III oder IV,



worin

R_2 und R_3 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, Y für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{CH}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})-$ steht, oder einen Rest der Formel



bedeutet,

R_6 , R_7 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander H, $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Benzyl, oder $-\text{CH}_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ beziehungsweise $-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ darstellt, und wenigstens einer der Reste R_6 , R_7 , R_8 und R_9 $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Benzyl bedeutet,

R_{10} H oder $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ist, und

R_{11} $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeutet.

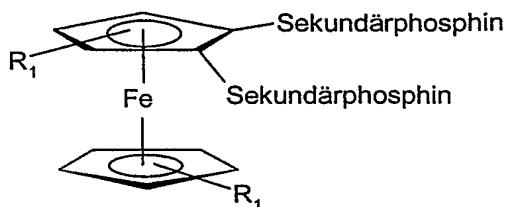
Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formeln III oder IV sind solche, worin R_6 H, $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Benzyl, oder $-\text{CH}_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ beziehungsweise $-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ darstellt und R_7 , R_8 und R_9 für H steht, oder worin R_6 und R_8 $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Benzyl oder $-\text{CH}_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ beziehungsweise $-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ darstellen und R_7 und R_9 für H stehen, oder worin R_6 und R_7 $C_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Benzyl, oder $-\text{CH}_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ beziehungsweise $-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ bedeuten und R_8 und R_9 für H stehen. Alkyl stellt bevorzugt Methyl, Ethyl, n- oder i- Propyl dar.

Die erfindungsgemässen Ferrocendiphosphine können über ein neues Verfahren hergestellt werden, in dem eine selektive Orthometallierung von Ferrocenylmonophosphinen mit P-O und/oder P-N gebundenen und gegebenenfalls chiralen Resten den Schlüsselschritt der Reaktionsfolge darstellt. Das Verfahren ist modular für die Schaffung unterschiedlicher Substitutionen an den beiden P-Atomen und weist hohe Ausbeuten auf. Zusätzlich kann man auf einfache Weise und hohen Ausbeuten direkt reine Diastereomere oder Paare von einfach trennbaren Paaren von Diastereomeren herstellen. Das Verfahren ist besonders für die Herstellung der erfindungsgemässen Diphosphine im industriellen Massstab geeignet.

Ein weiterer Gegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder im wesentlichen reinen Diastereomeren,



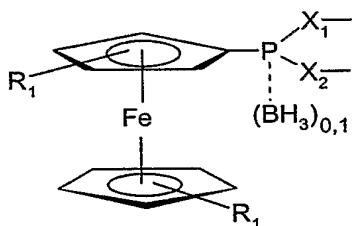
- 7 -



(I),

worin

R_1 Wasserstoffatom oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und wenigstens ein Sekundärphosphin eine unsubstituierte oder substituierte zyklische Phosphingruppe darstellt, umfassend die Schritte
a) Umsetzung einer Verbindung der Formel V

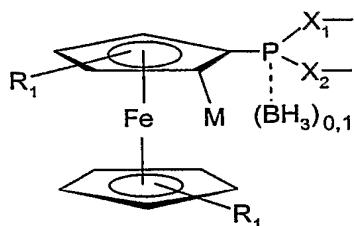


(V),

worin

X_1 und X_2 unabhängig voneinander O oder N- bedeuten, und an die freien Bindungen der O- und N-Atome C-gebundene Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste gebunden sind,

mit wenigstens äquivalenten Mengen Lithiumalkyl, einer Magnesium-Grignardverbindung, oder einem aliphatischen Li-Sekundäramid oder X_3Mg -Sekundäramid zu einer Verbindung der Formel VI,

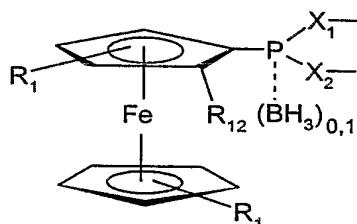


(VI),

worin

M für -Li oder $-MgX_3$ steht und X_3 Cl, Br oder I darstellt,

b) Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit wenigstens äquivalenten Mengen eines Disekundäramino-phosphinhalogenids, eines Dialkoxyphosphinhalogenids, Disekundäramino-P(O)-halogenid, Dialkoxy-P(O)-halogenid oder PCl_3 oder PBr_3 zu einer Verbindung der Formel VII



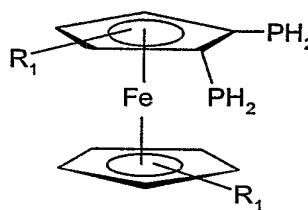
(VII),

worin

R_{12} - PCl_2 , - PBr_2 , Di(sekundäramino)P-, DialkoxyP-, Disekundäramino-P(O)-, Dialkoxy-P(O)- darstellt, und

b1) aus einer Verbindung der Formel VII, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_1 , (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_2 , oder X_1 -(Hetero)- Kohlenwasserstoff- X_2 sowie Disekundäramino oder Dialkoxy mit HCl oder HBr unter Bildung einer - PCl_2 -Gruppe oder - PBr_2 -Gruppe abspaltet, und danach die -(O) PCl_2 -Gruppen, -(O) PBr_2 -Gruppen, - PCl_2 -Gruppen oder - PBr_2 -Gruppen zu einer Verbindung der Formel VIII hydriert, oder

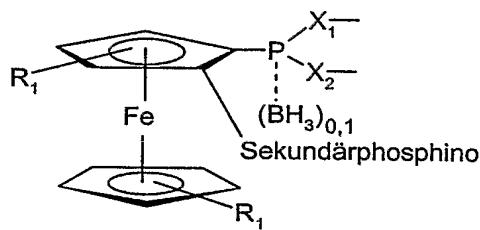
b2) aus einer Verbindung der Formel VII die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_1 , (Hetero)- Kohlenwasserstoff- X_2 , oder X_1 -(Hetero)Kohlenwasserstoff- X_2 sowie Disekundäramino oder Dialkoxy mit HCl oder HBr unter Bildung einer - PCl_2 -Gruppe oder - PBr_2 -Gruppe abspaltet, und danach die -(O) PCl_2 -Gruppen, -(O) PBr_2 -Gruppen, - PCl_2 -Gruppen oder - PBr_2 -Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel VIII,



(VIII),

entfernt, oder

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Sekundärphosphin-halogenid zu einer Verbindung der Formel IX,

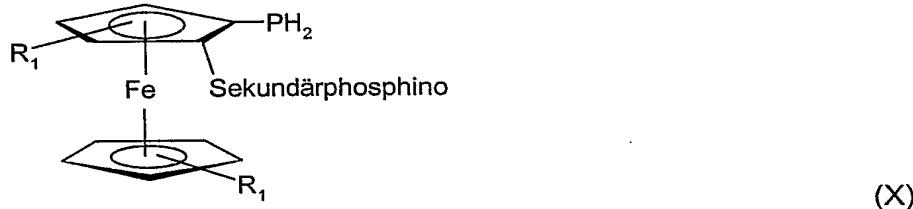


(IX),



c1) aus einer Verbindung der Formel IX, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppen oder -PBr₂-Gruppen zu einer Verbindung der Formel X hydriert, oder

c2) aus einer Verbindung der Formel IX die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero) Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppen oder -PBr₂-Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel X



entfernt, oder

d) Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Halogenierungsreagenz zu einer Verbindung der Formel XI

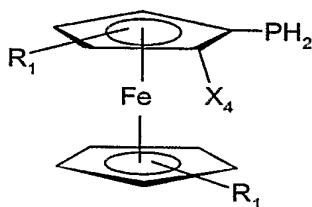


worin X₄ für Cl, Br oder I steht,

d1) aus einer Verbindung der Formel XI, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe zu einer Verbindung der Formel XII hydriert, oder

d2) aus einer Verbindung der Formel XI die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero) Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppen oder

-PBr₂-Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel XII



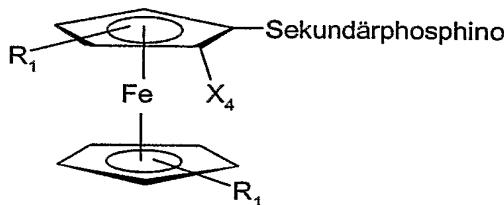
(XII)

entfernt, und

d3) die Verbindung der Formel XII mit einem metallierten Sekundärphosphid zu einer Verbindung der Formel X umsetzt,

e) Umsetzung der Verbindung der Formel VII mit wenigstens 2 Äquivalenten und der Verbindung der Formel X mit wenigstens 1 Äquivalent eines zyklischen Sulfats zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin eine oder beide Sekundärphosphinogruppen zirkuläres Sekundärphosphino darstellen, oder

f) Umsetzung einer Verbindung der Formel XII mit wenigstens 1 Äquivalent eines zyklischen Sulfats zur Herstellung von Verbindungen der Formel XIII,



(XIII)

worin Sekundärphosphino zirkuläres Sekundärphosphino darstellt, die gegebenenfalls mit BH₃ geschützt ist, und danach Umsetzung einer Verbindung der Formel XIII mit wenigstens 1 Äquivalent Lithiumalkyl und dann mit wenigstens 1 Äquivalent Sekundärphosphinhalogenid zu einer Verbindung der Formel I.

Aliphatisches Li-Sekundäramid oder X₃Mg-Sekundäramid in Stufe a) kann sich von Sekundäraminen ableiten, die 2 bis 18, bevorzugt 2 bis 12, und besonders bevorzugt 2 bis 10 C-Atome enthalten. Bei den an das N-Atom gebundenen aliphatischen Resten kann es sich um Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyl-alkyl handeln, oder es kann sich um N-heterocyclische Ringe mit 4 bis 12, und bevorzugt 5 bis 7 C-Atomen handeln. Beispiele für an das N-Atom gebundene Reste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, und Cyclohexylmethyl. Beispiele für N-heterocyclische Ringe sind Pyrrolidin, Piperi-

din, Morpholin, N-Methylpiperazin, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, und Azanorbornan. In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die Amide den Formeln $\text{Li-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$ oder $\text{X}_3\text{Mg-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$, worin Alkyl insbesondere Methyl ist.

In den Verbindungen der Formel V bedeuten X_1 und X_2 bevorzugt N.

Im Rahmen der Erfindung können an die Gruppen X_1 und X_2 zum Beispiel folgende Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste gebunden sein:

ein monovalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an je X_1 und X_2 oder ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_1 und X_2 , wenn X_1 und X_2 O bedeuten;

zwei monovalente (Hetero)Kohlenwasserstoffreste an je X_1 und X_2 , wenn X_1 und X_2 N bedeuten;

zwei bivalente (Hetero)Kohlenwasserstoffreste an je X_1 und X_2 , wenn X_1 und X_2 N bedeuten, wobei die bivalenten (Hetero)Kohlenwasserstoffreste mit einer Bindung, Methylen oder Ethylen überbrückt sein können;

ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_1 und zwei monovalente Reste an X_2 , wenn X_1 und X_2 N bedeuten, wobei ein monovalenter Rest an den bivalenten (Hetero)Kohlenwasserstoffrest gebundenes Methylen oder Ethylen ist;

ein monovalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an je X_1 und X_2 , und ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an je X_1 und X_2 , wenn X_1 und X_2 N bedeuten;

zwei monovalente (Hetero)Kohlenwasserstoffreste an X_1 und ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_2 gebunden sind, wenn X_1 und X_2 N bedeuten;

zwei bivalente (Hetero)Kohlenwasserstoffreste an je X_1 X_2 gebunden sind, wenn X_1 und X_2 N bedeuten;

X_1 O bedeutet und ein monovalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_1 gebunden ist, sowie X_2 N bedeutet und zwei monovalente (Hetero)Kohlenwasserstoffreste oder ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_2 gebunden sind;

X_1 O und X_2 N bedeuten, und ein bivalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_1 und X_2 sowie ein monovalenter (Hetero) Kohlenwasserstoffrest an X_2 gebunden sind;

ein bivalenter, aromatischer 1,1'-(Hetero)Kohlenwasserstoffrest, wenn X_1 und X_2 O bedeuten; oder

ein bivalenter, aromatischer 1,1'-(Hetero)Kohlenwasserstoffrest an X_1 und X_2 und ein monovalenter (Hetero)Kohlenwasserstoffrest an je X_1 und X_2 , wenn X_1 und X_2 N bedeuten.

Bei den an X_1 und X_2 C-gebundenen Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffresten kann es sich

- a) um gesättigte oder ungesättigte, geradkettige, verzweigte oder zyklische und monovalente Reste handeln, wobei zwei monovalente Reste an X_1 und X_2 in der Bedeutung von N gebunden sind;
- b) um gesättigte, ungesättigte, geradkettige, verzweigte und/oder zyklische beziehungsweise bizyklische bivalente Reste handeln, die an X_1 und/oder X_2 gebunden sind, wenn X_1 und X_2 N bedeuten, und einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, oder
- c) um gesättigte, ungesättigte, geradkettige, verzweigte und/oder zyklische beziehungsweise bizyklische bivalente Reste handeln, die ein O- und N-Atom, oder zwei N-Atome einfach oder zweifach überbrücken und mit der Gruppe $-X_1-P-X_2-$ einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden.

Heterokohlenwasserstoffreste können Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, S und N(C_1-C_4 -Alkyl) enthalten. Die Anzahl der Heteroatome beträgt bevorzugt 1 bis 4, bevorzugter 1 bis 3 und besonders bevorzugt 1 oder 2. Die Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste können 1 bis 18, bevorzugt 1 bis 12, und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atome und gegebenenfalls Heteroatome enthalten. Die Reste können ein- oder mehrfach, vorzugsweise ein- bis dreifach oder ein- oder zweifach substituiert sein, zum Beispiel mit Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, C_1-C_4 -Alkylphenyl, C_1-C_4 -Alkylphenoxy, C_1-C_4 -Alkylbenzyl, C_1-C_4 -Alkylbenzyloxy, C_1-C_4 -Alkoxyphenyl, C_1-C_4 -Alkoxyphenoxy, C_1-C_4 -Alkoxybenzyl, C_1-C_4 -Alkoxybenzyloxy, C_1-C_4 -Alkylthiophenyl, C_1-C_4 -Alkylthiophenoxy, C_1-C_4 -Alkylthiobenzyl, C_1-C_4 -Alkylthiobenzyloxy, Di(C_1-C_4 -Alkyl)aminophenyl, Di(C_1-C_4 -Alkyl)amino-phenoxy, Cyclohexyl, Cyclopentyl, C_1-C_4 -Alkylcyclohexyl, C_1-C_4 -Alkylcyclopentyl, C_1-C_4 -Alkoxy-cyclohexyl, C_1-C_4 -Alkoxy-cyclopentyl, Fluor, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Fluoralkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Di(C_1-C_4 -Alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkoxy- C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkylthio- C_1-C_4 -Alkyl, oder Di(C_1-C_4 -Alkyl)amino- C_1-C_4 -Alkyl. Eine Substitution in den α - oder β -Stellungen zu den Gruppen X_1 und X_2 ist insofern bevorzugt, als der Rest chirale C-Atome aufweist, die bei der Metallierung und Folgereaktionen eine optische Induktion verursachen können. Einige spezifische Substituenten sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, i-Propoxy, Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Dimethylamino, Diethylamino, Phenyl, Phenoxy, Methoxyphenyl und Methoxyphenoxy.

Bei den an X_1 und X_2 C-gebundenen Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffresten kann es sich bei monovalenten Resten zum Beispiel um unsubstituiertes oder substitu-



iertes C₁-C₁₈-, bevorzugt C₁-C₁₂-, und besonders bevorzugt C₁-C₈-(Hetero)Alkyl; unsubstituiertes oder substituiertes C₂-C₁₈-, bevorzugt C₂-C₁₂-, und besonders bevorzugt C₃-C₈-(Hetero)Alkenyl; unsubstituiertes oder substituiertes C₃-C₁₂- und bevorzugt C₃-C₈-(Hetero)Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes C₃-C₁₂- und bevorzugt C₃-C₈-(Hetero)Cycloalkenyl, unsubstituiertes oder substituiertes C₃-C₁₂- und bevorzugt C₃-C₈-(Hetero)Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes C₃-C₁₂- und bevorzugt C₃-C₈-(Hetero)Cycloalkenyl-C₁-C₄-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes C₆-C₁₄-(Hetero)aryl, und C₆-C₁₄-(Hetero)aryl-C₁-C₄-alkyl handeln. Bevorzugt sind gesättigte und aromatische Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste.

Bei monovalenten Kohlenwasserstoffresten kann es sich um lineares oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, bevorzugt C₁-C₈-Alkyl und besonders bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈- und bevorzugt C₄-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl- und bevorzugt C₄-C₆-Cycloalkyl-methyl oder -ethyl, C₆-C₁₄- und bevorzugt C₆-C₁₀-Aryl, C₇-C₁₅-Aralkyl und bevorzugt C₇-C₁₁-Aralkyl handeln. Einige spezifische Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclobutyl-methyl, Cyclopentyl-methyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutyl-ethyl, Cyclopentyl-ethyl, Cyclohexyl-ethyl, Phenyl, Naphthyl, Benzyl und Phenylethyl. Wenn eine chirale Induktion erzielt werden soll, zum Beispiel bei Ferrocenen, dann sind die Kohlenwasserstoffreste bevorzugt in α -und/oder β -Stellung zu X₁ und/oder X₂ substituiert, zum Beispiel mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-, C₁-C₄-Alkoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxyethyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-methyl oder -ethyl, Phenyl, Methylphenyl, Methoxyphenyl, Phenoxy, 2-Anisyl, Benzyl oder Benzyloxy.

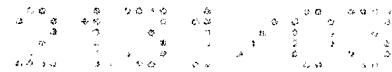
Einige Beispiele für monovalente Heterokohlenwasserstoffreste sind C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₄-alkyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C₂-C₄-alkyl, C₅-C₇-Cycloalkoxy-C₂-C₄-alkyl, C₄-C₁₀-(Hetero)Aryloxy-C₂-C₄-alkyl, C₄-C₇-Heterocycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₄-C₁₀-Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl, Einige spezifische Methoxyethyl, Ethoxyethyl, Dimethylaminoethyl, Diethylaminoethyl, Cyclohexyloxyethyl, Phenoxyethyl, N-Methylmorpholinylmethyl oder -ethyl, N-Methylpiperidinylmethyl oder -ethyl, Pyridinylmethyl oder -ethyl, und Pyrrolidinylmethyl oder -ethyl.

Bivalente Kohlenwasserstoffreste, die an je X₁ und X₂ gebunden sind und X₁ und X₂ je N bedeuten und mit dem N-Atom einen 4 bis 7-gliedrigen Ring bilden, können 2 bis 8, bevorzugt 2 bis 6, und bevorzugter 2 bis 4 C-Atome enthalten und sind bevorzugt lineares oder verzweigtes, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylen, an das gegebenenfalls aliphatische oder aromatische Ringe kondensiert sind. Die Kohlenwasserstoffkette kann mit O-Atomen

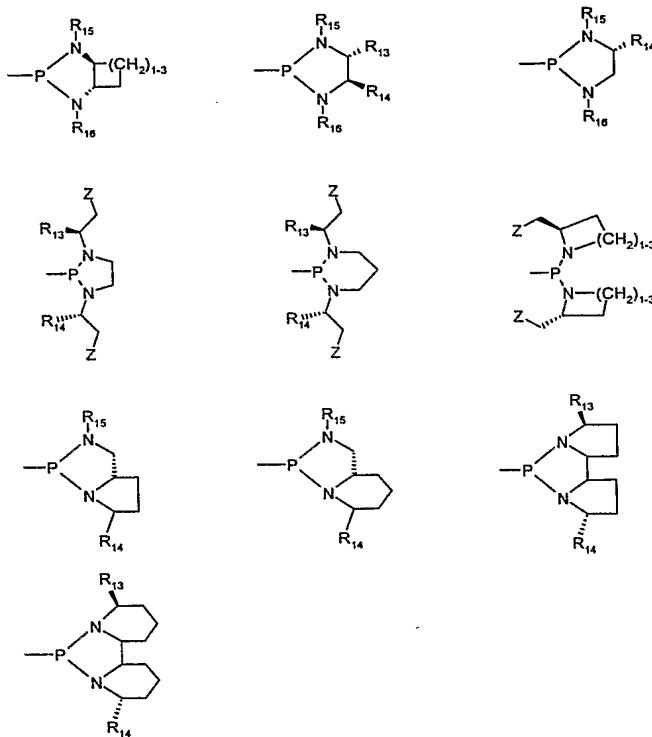
und oder $-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ unterbrochen sein. Beispiele für bivalente Kohlenwasserstoffreste sind Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$. Bivalente Kohlenwasserstoffreste bilden zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring. Wenn eine chirale Induktion erzielt werden soll, zum Beispiel bei Ferrocenen, dann sind die Kohlenwasserstoffreste bevorzugt in α - oder β -Stellung zu X_1 und/oder X_2 substituiert, zum Beispiel mit $C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxyethyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxyethyl}$, $-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2N\text{-methyl}$ oder -ethyl , Phenyl, 2-Anisyl oder Benzyl substituiert. Wenn beide N-Atome mit zwei bivalenten Resten überbrückt sind, so leiten sich diese Reste von zyklischen Diaminen ab, zum Beispiel Piperazin.

Bivalente Kohlenwasserstoffreste, die an X_1 und X_2 gebunden sind und X_1 und X_2 je N bedeuten, leiten sich vorzugsweise von 1,2- oder 1,3-Diaminen ab, wobei eine Aminogruppe Teil eines Ringes sein kann. Es kann sich um lineares oder verzweigtes 1,2- oder 1,3- $C_2-C_{12}\text{-Alkylen}$, bevorzugt 1,2- oder 1,3- $C_2-C_8\text{-Alkylen}$ und besonders bevorzugt 1,2- oder 1,3- $C_2-C_4\text{-Alkylen}$, 1,2- oder 1,3- $C_3-C_8\text{-Alkylen}$ und bevorzugt 1,2- oder 1,3- $C_4-C_6\text{-Cycloalkylen}$, 1- $C_3-C_8\text{-Cycloalkyl}$ - und bevorzugt 1- $C_4-C_6\text{-Cycloalkyl}$ -2-methylen oder -ethylen, $C_6-C_{14}-$ und bevorzugt 1,2- $C_6-C_{10}\text{-Arylen}$, und $C_6-C_{10}\text{-Aralk-1-yl-2-methylen}$ handeln. Einige spezifische Beispiele sind Ethylen, n- und i-Propylen, n- oder i-Butylen, Cyclopropyl-1,2-en, Cyclobutyl-1,2-en, Cyclopentyl-1,2-en, Cyclohexyl-1,2-en, Cycloheptyl-1,2-en, Cyclooctyl-1,2-en, Cyclobut-1-yl-2-methylen, Cyclopent-1-yl-2-methylen, Cyclohex-1-yl-2-methylen, Cyclobut-1-yl-2-ethylen, Cyclopent-1-yl-2-ethylen, Cyclohex-1-yl-2-ethylen, 1,2-Phenylen, 1,2-Naphthylen, Phen-1-yl-2-methylen und Phen-1-yl-2-ethylen. Wenn eine chirale Induktion erzielt werden soll, zum Beispiel bei Ferrocenen, dann sind die Kohlenwasserstoffreste bevorzugt in α - und/oder β -Stellung zu X_1 und/oder X_2 substituiert, zum Beispiel mit $C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxy-methyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxyethyl}$, $-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2N\text{-methyl}$ oder -ethyl , Phenyl, 2-Anisyl oder Benzyl.

Bei bivalenten Kohlenwasserstoffresten, die an X_1 und X_2 gebunden sind und X_1 und X_2 je N bedeuten, kann es sich auch um 1,1'-Biphenylen, 1,1'Binaphthylen und 1,1'-Bispyridin handeln.



Bevorzugte Phosphingruppen in Formel V entsprechen den Formeln:



worin

R_{15} und R_{16} gleich oder verschieden und bevorzugt gleich sind, und $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxyethyl}$, $(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_2N\text{-ethyl}$ bedeuten,
 R_{13} und R_{14} gleich oder verschieden und bevorzugt gleich sind, und H , $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Methylphenyl darstellen, und
 Z für H , $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, $-N(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_2$, Phenyl , Phenoxy , Methoxyphenyl oder Methoxyphenoxy steht.

Einige weitere Beispiele für Z sind Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylthio und Dimethylamino.

Bei der Metallierung von Aromaten handelt es sich um bekannte Reaktionen, die zum Beispiel von M. Schlosser (Editor) in *Organometallics in Synthesis*, Johnson Wiley & Sons (1994) oder in Jonathan Clayden *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Tetrahedron Organic Chemistry Series), Pergamon Press (2002) beschrieben sind.

Wenigstens äquivalente Mengen bedeutet im Rahmen der Erfindung die Verwendung von 1 bis 1,2 Äquivalenten einer Magnesium-Grignardverbindung, oder einem aliphatischen Li-Se-

kundäramid oder X_3Mg -Sekundäramid pro reagierender =CH-Gruppe im Cyclopentadienylring.

Die Reaktion wird zweckmässig bei niedrigen Temperaturen durchgeführt, zum Beispiel 20 bis -100 °C, bevorzugt 0 bis -80 °C. Die Reaktionszeit beträgt etwa von 2 bis zu 5 Stunden. Die Reaktion wird vorteilhaft unter einem inertem Schutzgas durchgeführt, zum Beispiel Stickstoff oder Edelgasen wie Argon.

Die Reaktion wird vorteilhaft in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt. Solche Lösungsmittel können alleine oder als Kombination aus wenigstens zwei Lösungsmitteln eingesetzt werden. Beispiele für Lösungsmittel sind aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe sowie offenkettige oder cyclische Ether. Spezifische Beispiele sind Petrolether, Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylool, Diethylether, Dibutylether, Tertiärbutylmethylether, Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt oder nach bekannten beziehungsweise analogen Verfahren herstellbar. Man geht von zum Beispiel mono-lithierten Ferrocenen aus, die man mit Monohalogenphosphinen der Formel $X_5P(X_1-)X_2-$, worin X_5 bevorzugt Cl oder Br bedeutet, X_1 und X_2 O oder N bedeuten, und an die freien Bindungen von X_1- und X_2- ein Kohlenwasserstoffrest gebunden ist, umsetzt. Im Anschluss an die Reaktion kann in an sich bekannter Weise das Boran BH_3 , wenn dessen Anwesenheit gewünscht ist, eingeführt werden, zum Beispiel durch Umsetzung der Reaktionsmischung mit einem Borankomplex wie $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$. Monohalogenphosphine der Formel $X_5P(X_1-)X_2-$ sind bekannt oder aus Phosphortrichlorid durch Umsetzung mit Alkoholen, Diolen, Aminen, Aminoalkoholen oder Diaminen in an sich bekannter Weise erhältlich.

In Verfahrensstufe b) verwendete Disekundäramino-phosphinhalogenide und Dialkoxyphosphinhalogenide sowie die Disekundäramino-phosphin(O)halogenide und Dialkoxyphosphin(O)halogenide sind bevorzugt $[(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2N]_2P-X_5$, $(C_1-C_4\text{-Alkyl}O)_2P-X_5$, $[(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2N]_2P(O)-X_5$ und $(C_1-C_4\text{-Alkyl}O)_2P(O)-X_5$ worin X_5 für Br und bevorzugt für Cl steht. Einige Beispiele für Alkyl sind Methyl, Ethyl und Propyl, wobei Methyl besonders bevorzugt ist. Disekundäramino-phosphinhalogenide und Dialkoxyphosphinhalogenide können mit Boran geschützt sein. Die Reaktionsbedingungen sind analog oder ähnlich zu den für Verfahrensstufe a) zuvor beschriebenen Bedingungen.



Die Umsetzungen in den Verfahrensstufen b1, b2, c1, c2, d1 und d2 sind an sich bekannt. Die Entfernung der Borangruppe erst in der letzten Reaktionsstufe bietet den Vorteil, dass reaktionsempfindliche Gruppen geschützt bleiben.

Die Abspaltung der Borangruppe kann zum Beispiel durch Zugabe von Reagenzien wie zum Beispiel sekundären Aminen mit C₁-C₄-Alkylgruppen, Morpholin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan zur gelösten Verbindung der Formel III, ausreichend langes Röhren bei Temperaturen von 20 bis 100 °C, und Entfernen der flüchtigen Bestandteile vorteilhaft im Vakuum erfolgen. Methoden für das Entfernen von Boran sind zum Beispiel von M. Ohff et al. in Synthesis (1998), Seite 1391 beschrieben.

Die Bildung von -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppen ist ebenfalls bekannt und zum Beispiel von A. Longeau et al. in Tetrahedron: Asymmetry, 8 (1997) Seiten 987-990 beschrieben. Als Reagenz verwendet man zweckmäßig organische Lösungen von HCl oder HBr in zum Beispiel Ethern, die man bei niedrigen Temperaturen (zum Beispiel -20 bis 30 °C) zu gelösten Verbindungen der Formel VII, IX oder XI mit oder ohne Borangruppe gibt.

-PCl₂-Gruppen oder -PBr₂-Gruppen können in an sich bekannter Weise hydriert werden, wie zum Beispiel mit Metallhydriden wie LiH, NaH, KH, Li(AlH₄) NaBH₄. Die Reaktion wird vorteilhaft in Gegenwart von Lösungsmitteln und bei Temperaturen von -80 °C bis 50 °C vorgenommen. Die erhaltenen primären Phosphine können isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden.

Die Umsetzung mit einem Sekundärphosphin-halogenid gemäß Verfahrensstufe c) ist an sich bekannt und in den Beispielen beschrieben. Die Reaktionsbedingungen sind analog oder ähnlich zu den für Verfahrensstufe a) zuvor beschriebenen Bedingungen.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Halogenierungsreagenz gemäß Verfahrensstufe d) ist ebenfalls bekannt. Als Halogenierungsreagenzien eignen sich zum Beispiel Cl₂, Br₂, I₂, Interhalogene wie ClBr, BrI, oder polyhalogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe wie CF₃Br, Hexachlorethan, BrCF₂-CF₂Br oder 1,1,2,2-Tetrabromethan. Die Reaktionstemperatur kann -40 °C bis 50 °C betragen. Geeignete Lösungsmittel sind zuvor für Verfahrensstufe a) erwähnt worden. Die erhaltenen halogenierten Verbindungen können isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden.

Umsetzungen mit einem metallierten Sekundärphosphid gemäss Verfahrensstufen d3) sind ebenfalls bekannt. Bevorzugtes Metall ist Lithium.

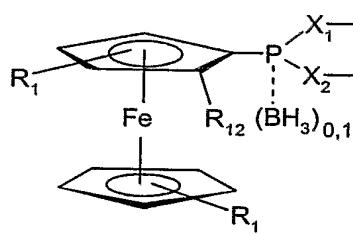
Die Reaktion der Verfahrensstufe f) ist an sich bekannt und kann ähnlich wie Verfahrensstufe c) durchgeführt werden.

Umsetzungen primärer Phosphine mit zyklischen Sulfaten sind ebenfalls beschrieben, siehe M. J. Burk, J. Amer. Chem. Soc., 1991, 113, 8518-9, M. J. Burk, Acc. Chem. Res., 2000, 33, 363-72 und U. Behrens, M. J. Burk, A. Gerlach, W. Hems, Angew. Chemie, int. Ed., 2000, 112, 2057-2060. Zyklische Sulfate sind bekannt oder können nach analogen Verfahren hergestellt werden. Die Reaktion wird in Lösung durchgeführt, zum Beispiel Ethern. Vorteilhaft werden äquimolare Mengen starker Basen mit verwendet, zum Beispiel Li-Sekundäramide wie Lithiumdiisopropylamid.

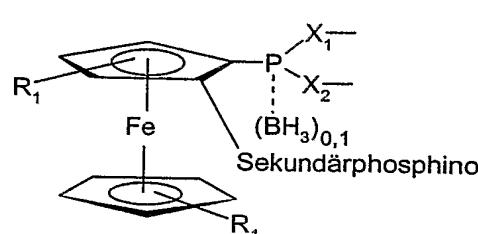
Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Ferrocendiphosphine kann nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen werden, zum Beispiel Fällung und Filtration oder Extraktion. Eine Reinigung kann durch Destillation, Umkristallisation oder mit chromatographischen Methoden vorgenommen werden.

Die erfindungsgemäßen Ferrocendiphosphine werden trotz der räumlich beanspruchenden zyklischen Sekundärphosphingruppen in überraschend hohen Ausbeuten erhalten, und häufig wird überwiegend ein Diastereomeres gebildet.

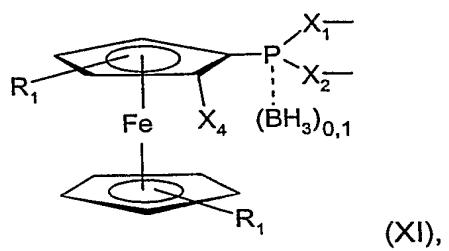
Gegenstand der Erfindung sind auch die beim erfindungsgemäßen Verfahren durchlaufenden Zwischenprodukte der Formeln VII, IX und XI,



(VII),

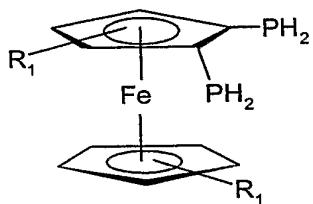


(IX), und

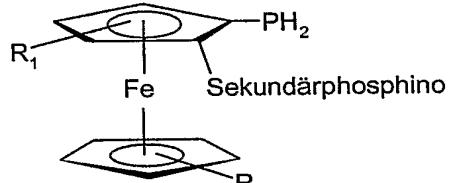


worin R_1 , X_1 , X_2 , R_{12} und X_2 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

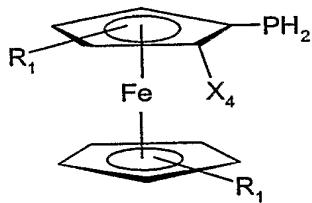
Ein weiter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formeln VIII, X und XII,



(VIII),



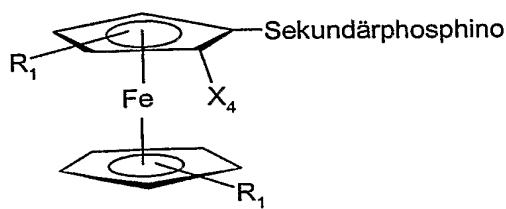
(X), und



(XII),

worin R_1 und X_4 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzungen.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel XIII



(XIII),

worin R_1 und X_4 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzungen, und Sekundärphosphino zyklisches Sekundärphosphino darstellt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind Liganden für Metallkomplexe ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle, besonders aus der Gruppe Ru, Rh und Ir, die hervorragende Katalysatoren oder Katalysatorvorläufer für asymmetrische Synthesen, zum Beispiel die asymmetrische Hydrierung von prochiralen, ungesättigten, organischen Verbindungen darstellen. Werden prochirale ungesättigte organische Verbindungen eingesetzt, kann ein sehr hoher Überschuss optischer Isomerer bei der Synthese organischer Verbindungen induziert und ein hoher chemischer Umsatz in kurzen Reaktionszeiten erzielt werden. Die erzielbaren Enantioselektivitäten und Katalysatoraktivitäten sind ausgezeichnet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Metallkomplexe von Metallen ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle mit Verbindungen der Formeln I als Liganden.

Als Metalle kommen zum Beispiel Cu, Ag, Au, Ni, Co, Rh, Pd, Ir, Ru und Pt in Frage. Bevorzugte Metalle sind Rhodium und Iridium sowie Ruthenium, Platin und Palladium.

Besonders bevorzugte Metalle sind Ruthenium, Rhodium und Iridium.

Die Metallkomplexe können je nach Oxidationszahl und Koordinationszahl des Metallatoms weitere Liganden und/oder Anionen enthalten. Es kann sich auch um kationische Metallkomplexe handeln. Solche analoge Metallkomplexe und deren Herstellung sind vielfach in der Literatur beschrieben.

Die Metallkomplexe können zum Beispiel den allgemeinen Formeln XIV und XV entsprechen,



worin A_1 für eine Verbindung der Formel I steht,

L für gleiche oder verschiedene monodentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht, oder zwei L für gleiche oder verschiedene bidentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht;

n für 2, 3 oder 4 steht, wenn L einen monodentaten Liganden bedeutet, oder n für 1 oder 2 steht, wenn L einen bidentaten Liganden bedeutet;

z für 1, 2 oder 3 steht;



Me ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rh, Ir und Ru bedeutet; wobei das Metall die Oxidationsstufen 0, 1, 2, 3 oder 4 aufweist;
E⁻ das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist; und
die anionischen Liganden die Ladung der Oxidationsstufen 1, 2, 3 oder 4 des Metalls ausgleichen.

Für die Verbindungen der Formeln I gelten die zuvor beschriebenen Bevorzugungen und Ausführungsformen.

Monodentate nicht-ionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der Olefine (zum Beispiel Ethylen, Propylen), Allyle (Allyl, 2-Methallyl), solvatisierenden Lösungsmitteln (Nitrile, lineare oder cyclische Ether, gegebenenfalls N-alkylierte Amide und Lactame, Amine, Phosphine, Alkohole, Carbonsäureester, Sulfonsäureester), Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid.

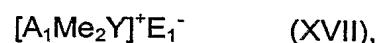
Monodentate anionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe Halogenid (F, Cl, Br, I), Pseudohalogenid (Cyanid, Cyanat, Isocyanat) und Anionen von Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphonsäuren (Carbonat, Formiat, Acetat, Propionat, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Phenylsulfonat, Tosylat).

Bidentate nicht-ionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der linearen oder cyclischen Diolefine (zum Beispiel Hexadien, Cyclooctadien, Norbornadien), Dinitrile (Malondinitril), gegebenenfalls N-alkylierte Carbonsäurediamide, Diaminen, Diphenophinen, Diolen, Acetylacetone, Dicarbonsäureester und Disulfonsäureester.

Bidentate anionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der Anionen von Dicarbonsäuren, Disulfonsäuren und Diphosphonsäuren (zum Beispiel von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Methylendisulfonsäure und Methylen-diphosphonsäure).

Bevorzugte Metallkomplexe sind auch solche, worin E für -Cl⁻, -Br⁻, -I⁻, ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, CH₃SO₃⁻, HSO₄⁻, (CF₃SO₂)₂N⁻, (CF₃SO₂)₃C⁻, Tetraarylborate wie zum Beispiel B(Phenyl)₄⁻, B[Bis(3,5-trifluormethyl)phenyl]₄⁻, B[Bis(3,5-dimethyl)phenyl]₄⁻, B(C₆F₅)₄⁻ und B(4-Methylphenyl)₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsF₆⁻ oder SbF₆⁻ steht.

Insbesondere bevorzugte Metallkomplexe, die besonders für Hydrierungen geeignet sind, entsprechen den Formeln XIII und XIV,



worin

A_1 für eine Verbindung der Formel I steht;

Me_2 Rhodium oder Iridium bedeutet;

Y für zwei Olefine oder ein Dien steht;

Z Cl, Br oder I bedeutet; und

E_1^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure darstellt.

Für die Verbindungen der Formel I gelten die zuvor beschriebenen Ausführungsformen und Bevorzugungen.

Bei Y in der Bedeutung als Olefin kann es sich um $C_2-C_{12}-$, bevorzugt C_2-C_6- und besonders bevorzugt C_2-C_4 -Olefine handeln. Beispiele sind Propen, But-1-en und besonders Ethylen. Das Dien kann 5 bis 12 und bevorzugt 5 bis 8 C-Atome enthalten und es kann sich um offenkettige, cyclische oder polycyclische Diene handeln. Die beiden Olefingruppen des Dienes sind bevorzugt durch ein oder zwei CH_2 -Gruppen verbunden. Beispiele sind 1,3-Pentadien, Cyclopentadien, 1,5-Hexadien, 1,4-Cyclohexadien, 1,4- oder 1,5-Heptadien, 1,4- oder 1,5-Cycloheptadien, 1,4- oder 1,5-Octadien, 1,4- oder 1,5-Cyclooctadien und Norbornadien. Bevorzugt stellt Y zwei Ethylen oder 1,5- Hexadien, 1,5-Cyclooctadien oder Norbornadien dar.

In Formel XVI steht Z bevorzugt für Cl oder Br. Beispiele für E_1 sind BF_4^- , ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$, $CH_3SO_3^-$, HSO_4^- , $B(Phenyl)_4^-$, $B[Bis(3,5-trifluormethyl)phenyl]_4^-$, PF_6^- , $SbCl_6^-$, AsF_6^- oder SbF_6^- .

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe werden nach in der Literatur bekannten Methoden hergestellt (siehe auch US-A-5,371,256, US-A-5,446,844, US-A-5,583,241, und E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III, Springer Verlag, Berlin, 1999, und darin zitierte Literatur).



Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe stellen homogene Katalysatoren oder unter den Reaktionsbedingungen aktivierbare Katalysatorvorläufer dar, die für asymmetrische Additionsreaktionen an prochirale, ungesättigte, organische Verbindungen eingesetzt werden können.

Die Metallkomplexe können zum Beispiel zur asymmetrischen Hydrierung (Addition von Wasserstoff) von prochiralen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-/Heteroatommehrfach-, insbesondere -doppelbindungen verwendet werden. Derartige Hydrierungen mit löslichen homogenen Metallkomplexen sind zum Beispiel in Pure and Appl. Chem., Vol. 68, No. 1, pp. 131-138 (1996) beschrieben. Bevorzugte zu hydrierende ungesättigte Verbindungen enthalten die Gruppen C=C, C=N und/oder C=O. Für die Hydrierung werden erfindungsgemäß bevorzugt Metallkomplexe von Rhodium und Iridium verwendet.

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Hydroborierung (Addition von Borhydriden) von prochiralen organischen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoff-doppelbindungen eingesetzt werden. Derartige Hydroborierungen sind zum Beispiel von Tamio Hayashi in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 351 bis 364 beschrieben. Geeignete Borhydride sind zum Beispiel Katecholborane. Die chiralen Borverbindungen können in Synthesen eingesetzt und/oder in an sich bekannter Weise zu anderen chiralen organischen Verbindungen umgesetzt werden, die wertvolle Bausteine für die Herstellung chiraler Zwischenprodukte oder Aktivsubstanzen darstellen. Ein Beispiel für eine solche Umsetzung ist die Herstellung von 3-Hydroxy-tetrahydrofuran (gemäß DE 19,807,330).

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Hydrosilylierung (Addition von Silanen) von prochiralen organischen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoff- oder Kohlenstoffheteroatom-doppelbindungen eingesetzt werden. Derartige Hydrosilylierungen sind zum Beispiel von G. Pioda und A. Togni in Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3093 oder von S. Uemura, et al. in Chem. Commun. 1996, 847 beschrieben. Geeignete Silane sind zum Beispiel Trichlorsilan oder Diphenylsilan. Zur Hydrosilylierung von zum Beispiel C=O- und C=N-Gruppen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Rhodium und Iridium. Zur Hydrosilylierung von zum Beispiel C=C-Gruppen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die chiralen Silylverbindungen können in Synthesen eingesetzt und/oder in an sich bekannter Weise zu anderen chiralen

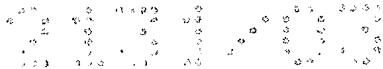
organischen Verbindungen umgesetzt werden, die wertvolle Bausteine für die Herstellung chiraler Zwischenprodukte oder Aktivsubstanzen darstellen. Beispiele für solche Umsetzungen sind die Hydrolyse zu Alkoholen.

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren für asymmetrische allylische Substitutionsreaktionen (Addition von C-Nukleophilen an Allylverbindungen) eingesetzt werden. Derartige Allylierungen sind zum Beispiel von A. Pfaltz und M. Lautens in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 833 bis 884 beschrieben. Geeignete Vorläufer für Allylverbindungen sind zum Beispiel 1,3-Diphenyl-3-acetoxy-1-propen oder 3-Acetoxy-1-cyclohexen. Für diese Reaktion verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die chiralen Allylverbindungen können in Synthesen zur Herstellung von chiralen Zwischenprodukten oder Aktivsubstanzen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Aminierung (Addition von Aminen an Allylverbindungen oder in asymmetrischen, Heck-Reaktionen eingesetzt werden. Derartige Aminierungen sind zum Beispiel von A. Pfaltz und M. Lautens in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 833 bis 884, Heck-Reaktionen von O. Loiseleur et al. im *Journal of Organometallic Chemistry* 576 (1999), Seiten 16 bis 22 beschrieben. Geeignete Amine sind neben Ammoniak primäre und sekundäre Amine. Zur Aminierung der Allylverbindungen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die chiralen Amine können in Synthesen zur Herstellung von chiralen Zwischenprodukten oder Aktivsubstanzen eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe als homogene Katalysatoren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehrfachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Aminen an Allylverbindungen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehrfachbindung in prochiralen organischen



Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Amine an Allylverbindungen in Gegenwart eines Katalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Anlagerung in Gegenwart katalytischer Mengen wenigstens eines erfindungsgemässen Metallkomplexes durchführt.

Bevorzugte zu hydrierende prochirale, ungesättigte Verbindungen können ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Gruppen C=C, C=N und/oder C=O, in offenkettigen oder cyclischen organischen Verbindungen enthalten, wobei die Gruppen C=C, C=N und/oder C=O Teil eines Ringsystems sein können oder exocyclische Gruppen darstellen. Bei den prochiralen ungesättigten Verbindungen kann es sich um Alkene, Cycloalkene, Heterocycloalkene, sowie um offenkettige oder cyclische Ketone, Ketimine und Kethydrazone handeln. Sie können zum Beispiel der Formel X entsprechen,

$R_{07}R_{08}C=D$

(XVIII),

worin R_{07} und R_{08} so ausgewählt sind, dass die Verbindung prochiral ist, und unabhängig voneinander einen offenkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest oder Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe O, S und N darstellen, die 1 bis 30 und bevorzugt 1 bis 20 C-Atome enthalten;

D für O oder einen Rest der Formeln C=R₀₉R₀₁₀ oder NR₀₁₁ steht;

R₀₉ und R₀₁₀ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung wie R₀₇ und R₀₈ haben, R₀₉ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₁-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₁-Heterocycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₄-Aryl, C₅-C₁₃-Hetero-aryl, C₇-C₁₆-Aralkyl oder C₆-C₁₄-Heteroaralkyl bedeutet,

R₀₇ und R₀₈ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

R₀₇ und R₀₈ je zusammen mit der C=C-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

R₀₇ und R₀₁₁ je zusammen mit der C=N-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden; die Heteroatome in den heterocyclischen Ringen ausgewählt sind aus der Gruppe O, S und N;

und R₀₇, R₀₈, R₀₉, R₀₁₀ und R₀₁₁ unsubstituiert oder mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cyclohexyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₇-C₁₂-Aralkyl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₄-Alkoxy-C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₇-C₁₂-Aralkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₇-C₁₂-Aralkyl, -OH, =O, -CO-OR₀₁₂, -CO-NR₀₁₃R₀₁₄ oder -

NR₀₁₃R₀₁₄ substituiert sind, worin R₀₁₂ für H, ein Alkalimetall, C₁-C₆-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl steht, und R₀₁₃ und R₀₁₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl darstellen, oder R₀₁₃ und R₀₁₄ zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen bedeuten.

Beispiele und Bevorzugungen für Substituenten sind zuvor genannt worden.

Bei R₀₇ und R₀₈ kann es sich zum Beispiel um C₁-C₂₀-Alkyl und bevorzugt C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₂₀-Heteroalkyl und bevorzugt C₁-C₁₂-Heteroalkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C₃-C₁₂-Cycloalkyl und bevorzugt C₄-C₈-Cycloalkyl, C-gebundenes C₃-C₁₁-Heterocycloalkyl und bevorzugt C₄-C₈-Heterocycloalkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C₃-C₁₂-Cycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl und bevorzugt C₄-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₁-Heterocycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl und bevorzugt C₄-C₈-Heterocycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C₆-C₁₄-Aryl und bevorzugt C₆-C₁₀-Aryl, C₅-C₁₃-Heteroaryl und bevorzugt C₅-C₉-Heteroaryl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C₇-C₁₅-Aralkyl und bevorzugt C₇-C₁₁-Aralkyl, C₆-C₁₂-Heteroaralkyl und bevorzugt C₆-C₁₀-Heteroaralkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N.

Wenn R₀₇ und R₀₈, R₀₇ und R₀₉, oder R₀₇ und R₀₁₁ je zusammen mit der Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring bilden, so enthält der Ring bevorzugt 4 bis 8 Ringglieder. Der Heterokohlenwasserstoffring kann zum Beispiel 1 bis 3, und vorzugsweise ein oder zwei Heteroatome enthalten.

R₀₁₁ bedeutet bevorzugt Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₄-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₄-C₁₀-Heterocycloalkyl, C₄-C₁₀-Heterocycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₅-C₉-Heteroaryl, C₇-C₁₂-Aralkyl und C₅-C₁₃-Heteroaralkyl.

Einige Beispiele für ungesättigte organische Verbindungen sind Acetophenon, 4-Methoxyacetophenon, 4-Tri-fluormethylacetophenon, 4-Nitroacetophenon, 2-Chloracetophenon, entsprechende gegebenenfalls N-substituierte Acetophenonbenzylimine, unsubstituiertes oder substituiertes Benzocyclohexanon oder Benzocyclopentanon und entsprechende Imine, Imine aus der Gruppe unsubstituiertes oder substituiertes Tetrahydrochinolin, Tetrahydropyridin und Dihydropyrrol, und ungesättigte Carbonsäuren, -ester, -amide und -salze wie zum



Beispiel α - und gegebenenfalls β -substituierte Acrylsäuren oder Crotonsäuren. Bevorzugte Carbonsäuren sind solche der Formel



sowie ihre Salze, Ester und Amide, worin R_{012} C₁-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 4 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy substituiertes C₃-C₈-Cycloalkyl, oder unsubstituiertes oder mit 1 bis 4 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy substituiertes C₆-C₁₀-Aryl und bevorzugt Phenyl darstellt, und R_{013} lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl (zum Beispiel Isopropyl), unsubstituiertes oder wie zuvor definiert substituiertes Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geschütztes Amino (zum Beispiel Acetylarnino) bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei tiefen oder erhöhten Temperaturen, zum Beispiel Temperaturen von -20 bis 150 °C, bevorzugt von -10 bis 100 °C, und besonders bevorzugt von 10 bis 80 °C durchgeführt werden. Die optischen Ausbeuten sind im allgemeinen bei tieferer Temperatur besser als bei höheren Temperaturen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei Normaldruck oder Überdruck durchgeführt werden. Der Druck kann zum Beispiel von 10⁵ bis 2x10⁷ Pa (Pascal) betragen. Hydrierungen können bei Normaldruck oder bei Überdruck durchgeführt werden. Bei Normaldruck werden häufig bessere Selektivitäten beobachtet.

Katalysatoren werden bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 10 Mol-%, besonders bevorzugt 0,001 bis 10 Mol-%, und insbesondere bevorzugt 0,01 bis 5 Mol-% verwendet, bezogen auf die zu hydrierende Verbindung.

Die Herstellung der Liganden und Katalysatoren sowie die Anlagerung können ohne oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt werden, wobei ein Lösungsmittel oder Gemische von Lösungsmitteln eingesetzt werden können. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe (Pantan, Hexan, Petrolether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylool), aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, Di- und Tetrachlorethan), Nitrile (Acetonitril, Propionitril, Benzonitril), Ether (Diethylether, Dibutylether, t-Butylmethylether, Ethylenglycoldimethylether, Ethylenglycoldiethylether, Diethylenglycoldimethylether,

Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylenglykolmonomethyl- oder monoethyether), Ketone (Aceton, Methylisobutylketon), Carbonsäureester und Lactone (Essigsäureethyl- oder -methylester, Valerolacton), N-substituierte Lactame (N-Methylpyrrolidon), Carbonsäureamide (Dimethylamid, Dimethylformamid), acyclische Harnstoffe (Dimethylimidazolin), und Sulfoxide und Sulfone (Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfoxid, Tetramethylensulfon) und Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykolmono-methylether, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonomethylether) und Wasser. Die Lösungsmittel können alleine oder in Mischung von wenigstens zwei Lösungsmitteln verwendet werden.

Die Reaktion kann in Gegenwart von Cokatalysatoren durchgeführt werden, zum Beispiel quaternären Ammoniumhalogeniden (Tetrabutylammoniumiodid) und/oder in Gegenwart von Protonensäuren, zum Beispiel Mineralsäuren, durchgeführt werden (siehe zum Beispiel US-A-5,371,256, US-A-5,446,844 und US-A-5,583,241 und EP-A-0 691 949). Die Cokatalysato-ren sind besonders für Hydrierungen geeignet.

Die als Katalysatoren verwendeten Metallkomplexe können als getrennt hergestellte isolierte Verbindungen zugegeben werden, oder auch *in situ* vor der Reaktion gebildet und dann mit dem zu hydrierenden Substrat vermischt werden. Es kann vorteilhaft sein, bei der Reaktion unter Verwendung von isolierten Metallkomplexen zusätzlich Liganden zuzugeben, oder bei der *in situ* Herstellung einen Überschuss der Liganden einzusetzen. Der Überschuss kann zum Beispiel 1 bis 10 und vorzugsweise 1 bis 5 Mol betragen, bezogen auf die zur Herstel-lung verwendete Metallverbindung.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen so durchgeführt, dass man den Katalysator vorlegt und dann das Substrat, gegebenenfalls Reaktionshilfsmittel und die anzu-lagernde Verbindung zugibt, und danach die Reaktion startet. Gasförmige anzulagernde Verbindungen, wie zum Beispiel Wasserstoff oder Ammoniak, werden vorzugsweise auf-presst. Das Verfahren kann in verschiedenen Reaktortypen kontinuierlich oder satzweise durchgeführt werden.

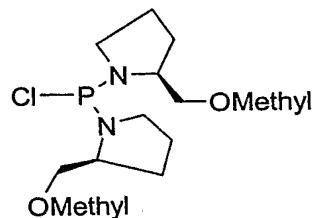
Die erfindungsgemäss herstellbaren chiralen organischen Verbindungen sind aktive Substanzen oder Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Substanzen, insbesondere im Be-reich der Herstellung von Pharmazeutika und Agrochemikalien.



Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

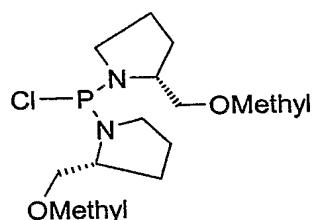
A) Herstellung Halogenphosphinen

Beispiel A1: Herstellung von



In einem 500 mL-Rundkolben mit Argoneinlass wird PCl_3 (7,38 g, 53,75 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (THF, 150 ml) unter Argon gelöst und die Lösung in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wird tropfenweise Triethylamin (11,97 g, 118,25 mmol, 2,20 Äquivalente) zugegeben und im Anschluss langsam (S)-Methoxymethylpyrrolidin (12,69 g, 110,19 mmol, 2,05 Äquivalente) zugetropft. Während der Zugabe wird die Bildung eines weissen Niederschlags beobachtet. Das Eisbad wird entfernt und die erhaltene Suspension über Nacht (14 h) bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Der gebildete weisse Niederschlag wird unter Argon mittels einer Umkehrfritte abfiltriert und mit trockenem THF (2 mal 25 ml) gewaschen. Vom erhaltenen gelblichen Filtrat wird ein ^{31}P -NMR (C_6D_6) aufgenommen. Die so gewonnene Lösung wird ohne weitere Reinigung umgesetzt. ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): 154.3 (s).

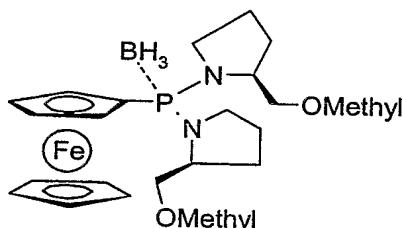
Beispiel A2: Herstellung von



Es wird gemäss Beispiel A1 verfahren, aber (R)-Methoxymethylpyrrolidin verwendet.

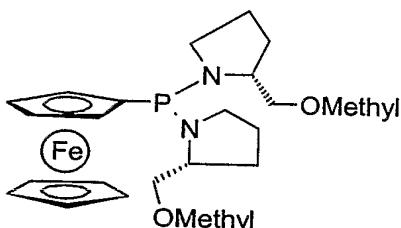
B) Herstellung von aromatischen Monophosphinen

Beispiel B1: Herstellung von



In einem 1 l-Rundkolben mit Argoneinlass werden Ferrocen (10,00 g, 53,75 mmol) und Kaliumtertiärbutylat (754 mg, 6,72 mmol, 0,125 Äquivalente) unter Argon in trockenem THF (100 ml) gelöst. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und *t*-Butyllithium (1,5 M in Hexan; 71,67 ml, 107,50 mmol, 2,00 Äquivalente) wird innerhalb von 45 Minuten zugetropft. Die Lösung wird 1,5 h bei -78 °C gerührt und mit n-Heptan (75 ml) versetzt. Nach dem Absitzen des erhaltenen Niederschlages wird die überstehende Lösung bei -78 °C unter Argon mit einer Umdrücknadel entfernt. Der Niederschlag wird mit n-Heptan (60 ml) bei -78 °C gewaschen und die Waschlösung erneut mit einer Umdrücknadel entfernt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Der erhaltene Niederschlag wird in trockenem THF (50 ml) gelöst und eine Lösung von A1 (53,75 mmol, 1,00 Äquivalente) in THF (200 ml) bei -78 °C innerhalb von 1,5 h zuge tropft. Die Lösung wird über Nacht (14 h) unter Erwärmung auf RT gerührt. Im Anschluss wird tropfenweise Boran-Dimethylsulfid-Komplex (5,10 ml, 53,75 mmol, 1,00 Äquivalente) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Tertiärbutylmethylether (TBME) (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt (24,18 g) wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, n-Heptan/TBME 5:1). Die Titelverbindung (17,23 g, 70 % der Theorie) wird als orange-farbener Feststoff erhalten. ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): 80.8 (m, breit).

Beispiel B2: Herstellung von

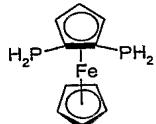




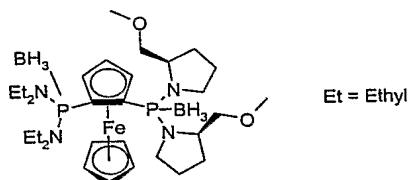
Zu einer Lösung von 4,53 g (17,1 mMol) Bromoferen in 15 ml THF werden bei -78°C 17,9 mMol einer 1,6 molaren n-Butyl-Li-Lösung in Hexan langsam zugetropft und das Gemisch 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann lässt man die Temperatur auf 0 – 5°C ansteigen (Eiskühlung), tropft eine Lösung von 18,8 mMol der Verbindung gemäss Beispiel A2 in 78 ml THF zu und röhrt das Gemisch über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wird anschliessend abgezogen und das Rohprodukt über eine kurze Säule (Silikagel 60 Fluka, Laufmittel TBME) gereinigt. Nach Destillation der gefärbten Fraktionen am Rotationsverdampfer wird ein oranges, beinahe festes, Öl erhalten. ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): 70,7 (s).

C) Herstellung von primären Ferrocenophosphinen

Beispiel C1: Herstellung von Ferrocen-1,2-diphosphin



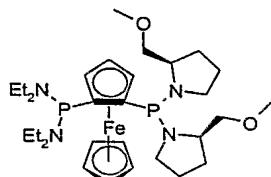
a) Herstellung von



In einem 50 ml Rundkolben mit Argoneinlass wird die Verbindung gemäss Beispiel B1 (1,00 g, 2,18 mmol) in trockenem Tertiärbutylmethylether (TBME) (5,00 ml) und *n*-Hexan (5,00 ml) gelöst und die erhaltene Lösung auf -30 °C gekühlt. Dabei fällt das Edukt als gelber Feststoff aus. Es wird tropfenweise s-Butyl-Li (1,3 M in Cyclohexan; 1,76 ml, 2,29 mmol, 1,05 Äquivalente) zugegeben. Dabei geht der gelbe Feststoff allmählich in Lösung, die Lösung färbt sich orange-rot und nach etwa 30 Minuten fällt ein orange-farbener Feststoff aus. Nach 2 h Röhren bei -30 °C wird $\text{ClP}(\text{NEthyl})_2$ (551 mg, 2,62 mmol, 1,2 Äquivalente) zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Suspension 2 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur (RT) gerührt. Anschliessend wird $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0,25 ml, 2,62 mmol, 1,2 Äquivalente) zugetropft und die Suspension über Nacht (14 h) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) hydrolysiert, TBME (50 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel, *n*-Heptan/TBME 5:1). Die Ferrocenylverbindung (1,10 g, 1,71 mmol, 78 %) wird in Form eines

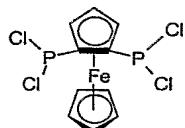
orange-farbenen Feststoffes erhalten. ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): 99,7-99,0 (m, br), 79,9-79,5 (m, br).

b) Herstellung von



Für das Entfernen der Borangruppe werden 1,00 g (1,87 mmol) der gemäss a) hergestellten Verbindung in 5 ml Diethylamin aufgenommen und über Nacht bei 50°C gerührt. Im Anschluss werden alle flüchtigen Bestandteile im Ölpumpenvakuum bei 50 °C entfernt. Der erhaltene Rückstand wird dreimal in Diethylamin (je 2,00 ml) aufgenommen, für 30 Minuten bei 50 °C gerührt und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt (30 Minuten). Der Rückstand wird zweimal in trockenem TBME (2 ml) aufgenommen und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt. Zurück bleibt das entschützte Produkt, welches ohne Reinigung in Stufe c) weiterverwendet wird.

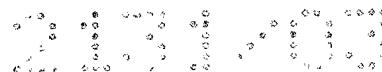
c) Herstellung von



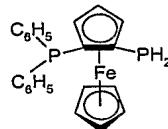
Das gemäss b) hergestellte Reaktionsprodukt wird in 5 ml TBME gelöst und bei 0°C tropfenweise unter Röhren mit 8 mmol einer HCl-Lösung (2n in Diethylether) versetzt. Die Reaktionslösung wird anschliessend durch Dekantieren von den ausgefallenen Ammoniumverbindungen abgetrennt und unter Argon am Rotationsverdampfer flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wird direkt in Stufe d) eingesetzt.

d) Herstellung der Titelverbindung

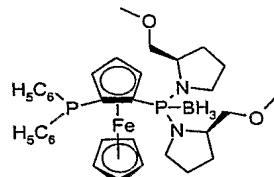
0,43 g (11,20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden unter Argon in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Das gemäss c) erhaltene Rohprodukt wird in 5 ml absolutem THF gelöst und zur gekühlten Suspension des Lithiumaluminums getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur und dann 30 Minuten bei 20°C gerührt. Zur Suspension werden 3,8 ml 2N NaOH tropfenweise zugegeben und die überstehende Lösung zur Isolierung der Titelverbindung abfiltriert und eingedampft. ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): -151 ppm.



Beispiel C2: Herstellung von

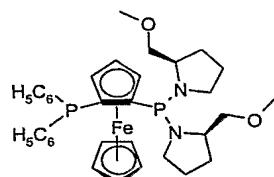


a) Herstellung von



In einem 50 ml Rundkolben mit Argoneinlass wird die Verbindung B1 (374 mg, 0,82 mmol) in trockenem TBME (3,5 ml) und *n*-Hexan (3,5 mL) gelöst und die erhaltene Lösung auf -30 °C gekühlt. Dabei fällt das Edukt als gelber Feststoff aus. Es wird tropfenweise *s*-Butyl-Li (1,3 M in Cyclohexan; 0,65 ml, 0,87 mmol, 1,05 Äquivalente) zugegeben. Dabei geht der gelbe Feststoff allmählich in Lösung, die Lösung färbt sich orange-rot und nach etwa 30 Minuten fällt ein orange-farbener Feststoff aus. Nach 3 h Rühren bei -30 °C wird Chlordiphenylphosphan (220 mg, 1,01 mmol, 1,2 Äquivalente) zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Suspension über Nacht (14 h) unter Erwärmung auf RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 ml) hydrolysiert, TBME (40 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, *n*-Heptan/TBME 5:1). Das Verbindung (500 mg) wird in Form eines braunen Öls erhalten, welches nach einiger Zeit beim Trocknen am Hochvakuum fest wird. ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): 77,9 (m, br), -25,1 (s).

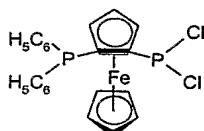
b) Herstellung von



Für das Entfernen der Borangruppe werden 400 g (0,62 mmol) der gemäss a) hergestellten Verbindung in 5 ml Diethylamin aufgenommen und über Nacht bei 50°C gerührt. Im Anschluss werden alle flüchtigen Bestandteile im Öl pumpenvakuum bei 50 °C entfernt. Der

erhaltene Rückstand wird dreimal in Diethylamin (je 2,00 ml) aufgenommen, für 30 Minuten bei 50 °C gerührt und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt (30 Minuten). Der Rückstand wird zweimal in trockenem TBME (2 ml) aufgenommen und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt. Zurück bleibt das entschützte Produkt, welches ohne Reinigung in Stufe c) weiterverwendet wird.

c) Herstellung von

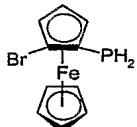


Das gemäss b) hergestellte Reaktionsprodukt wird in 5 ml TBME gelöst und bei 0°C tropfenweise unter Röhren mit 2,6 mmol einer HCl-Lösung (2n in Diethylether) versetzt. Die Reaktionslösung wird anschliessend durch Dekantieren von den ausgefallenen Ammoniumverbindungen abgetrennt und unter Argon am Rotationsverdampfer flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wird direkt in Stufe d) eingesetzt.

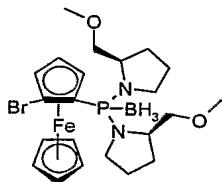
d) Herstellung der Titelverbindung

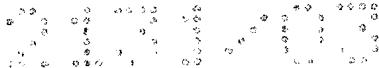
2 mmol Lithiumaluminiumhydrid werden unter Argon in 3 ml absolutem THF suspendiert und auf -78°C gekühlt. Das gemäss c) hergestellte Rohprodukt wird in 3 ml absolutem THF gelöst und zur gekühlten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur und dann 30 Minuten bei 20°C gerührt. Zur Suspension werden 0,8 ml 2N NaOH tropfenweise zugegeben und die überstehende Lösung zur Isolierung der Titelverbindung abfiltriert und eingedampft.

Beispiel C3: Herstellung von



a) Herstellung von

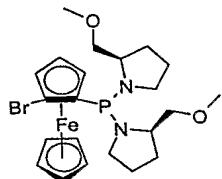




In einem 50 ml Rundkolben mit Argoneinlass wird Verbindung D1 (1,00 g, 2,18 mmol) in trockenem TBME (5,00 ml) und *n*-Hexan (5,00 ml) gelöst und die erhaltene Lösung auf -30 °C gekühlt. Dabei fällt das Edukt als gelber Feststoff aus. Es wird tropfenweise s-Butyl-Li (1,3 M in Cyclohexan; 1,76 ml, 2,29 mmol, 1,05 Äquivalente) zugegeben. Dabei geht der gelbe Feststoff allmählich in Lösung, die Lösung färbt sich orange-rot und nach etwa 30 Minuten fällt ein orange-farbener Feststoff aus.

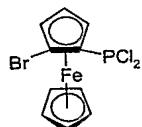
Nach 2 h Rühren bei -30 °C wird BrF₂C-CF₂Br (680 mg, 2,62 mmol, 1,2 Äquivalente) zuge-tropft, das Kühlbad entfernt und die Suspension 2 h unter Erwärmung auf RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Hochvakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt und ohne Reinigung in Stufe b) weiterverwendet.

b) Herstellung von



Für das Entfernen der Borangruppe wird der gemäss a) erhaltene Rückstand in 5 ml Diethylamin aufgenommen und über Nacht bei 50°C gerührt. Im Anschluss werden alle flüchtigen Bestandteile im Ölpumpenvakuum bei 50 °C entfernt. Der erhaltene Rückstand wird dreimal in Diethylamin (je 2,00 ml) aufgenommen, für 30 Minuten bei 50 °C gerührt und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt (30 Minuten). Der Rückstand wird zweimal in trockenem TBME (2 ml) aufgenommen und alle flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Ölpumpenvakuum entfernt. Zurück bleibt das entschützte Produkt, welches ohne Reinigung in Stufe c) weiterverwendet wird.

c) Herstellung von



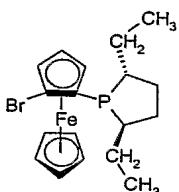
Das gemäss b) hergestellte Reaktionsprodukt wird in 5 ml TBME gelöst und bei 0°C tropfenweise unter Rühren mit 2,6 mmol einer HCl-Lösung (2n in Diethylether) versetzt. Die Reaktionslösung wird anschliessend durch Dekantieren von den ausgefallenen Ammoniumverbindungen abgetrennt und unter Argon am Rotationsverdampfer flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wird direkt in Stufe d) eingesetzt.

d) Herstellung der Titelverbindung

2 mmol Lithiumaluminiumhydrid werden unter Argon in 8 ml absolutem THF suspendiert und auf -78°C gekühlt. Das gemäss c) hergestellte Rohprodukt wird in 8 ml absolutem THF gelöst und zur gekühlten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur und dann 30 Minuten bei 20°C gerührt. Zur Suspension werden 1,7 ml 2N NaOH tropfenweise zugegeben und die überstehende Lösung zur Isolierung der orangen Titelverbindung abfiltriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird direkt in Beispiel D1 weiterverwendet.

D) Herstellung von 1-Halogen-2-phospholan-ferrocenen

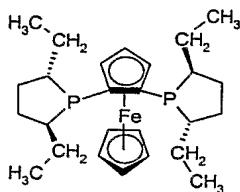
Beispiel D1: Herstellung von



0,30 g (1 mmol) des Rohprodukts gemäss Beispiel C3d werden in 5 ml absolutem THF gelöst, entgast und mit 1 ml (1 mmol) einer 1N Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF versetzt. Die resultierende rote Lösung wird zu 0,22 g (1,20 mmol) (3S,6S)-Oktan-3,6-diol-sulfat getropft. Bei Raumtemperatur werden weitere 1,2 ml 1N Lithiumdiisopropylamid in THF zugesetzt und 60 Minuten nachgerührt. Es werden 8 ml Wasser zugefügt und dann mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als oranges, festes Produkt.

E) Herstellung von erfindungsgemässen Ferrocendiphosphinen

Beispiel E1: Herstellung von

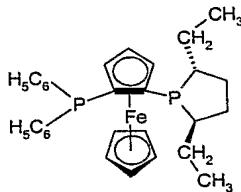


0,55 g (2,20 mmol) der Titelverbindung C1 werden in 10 ml absolutem THF gelöst, entgast und mit 2,2 ml (2,20 mmol) einer 1N Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF versetzt. Die rote Lösung wird zu 0,96 g (5,30 mmol) von (3S,6S)-Oktan-3,6-diol-sulfat getropft. Bei RT werden weitere 7 ml 1N Lithiumdiisopropylamid in THF zugesetzt und 60 Minuten nachge-



röhrt. Dann werden 20 ml Wasser zugefügt und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,848 g (82%) der Titelverbindung. ^1H NMR: 0,8-2,65 ppm (m, 32H); 4,20-4,25 (m, 6H); 4,37 (s, 1H); 4,40 (s, 1H) und ^{31}P NMR: -11,0 (d), -3,3 (d).

Beispiel E2: Herstellung von



0,4 g (1 mmol) der Titelverbindung von Beispiel C2 werden in 5 ml absolutem THF gelöst, entgast und mit 1 ml (1 mmol) einer 1N Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF versetzt. Die rote Lösung wird zu 0,22 g (1,20 mmol) (3S,6S)-Oktan-3,6-diol-sulfat getropft. Bei RT werden weitere 1,2 ml 1N Lithiumdiisopropylamid in THF zugesetzt und 60 Minuten nachgeführt. Es werden 8 ml Wasser zugefügt und dann mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als orangen Feststoff.

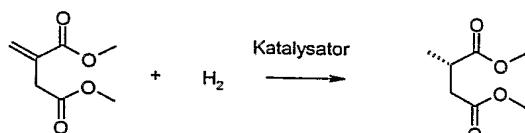
F) Herstellung von Metallkomplexen

Beispiel F1: Herstellung eines Rhodiumkomplexes

Eine Suspension von 677 mg (1,67 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in 4 ml THF wird unter Rühren auf 65°C erwärmt. Anschliessend wird eine Lösung von 840 mg (1,78 mmol) des Diphosphins gemäss Beispiel E1 in 4 ml THF in einem Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Zur Reaktionslösung werden dann 4 ml TBME zugetropft. Beim langsamen Abkühlen bilden sich über Nacht Kristalle, welche durch Filtration und Nachwaschen mit THF isoliert werden (120 mg). Die Mutterlauge wird unter reduziertem Druck vollständig eingedampft, der Rückstand in 20 ml TBME aufgenommen und im Ultraschallbad mit einem Glasstab verrieben. Dabei entstehen feine gelbe Kristalle. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt, 3 Stunden stehen gelassen und abfiltriert. Nach Waschen mit 50 ml TBME werden diese Kristalle gesammelt und am Hochvakuum getrocknet (810 mg). Beide Kristallfraktionen weisen identische NMR-Spektren auf. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121 MHz): 58,6 (d), 46,1 (d).

G) Anwendungsbeispiele

Beispiel G1: Hydrierung von Dimethylitaconat

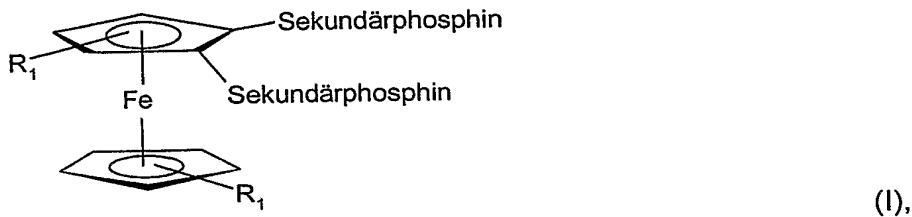


In einem 25 ml Kolben mit Magnetrührer und Gas- sowie Vakuumanschluss werden 3,85 mg (0,005 mmol) des Rhodium Komplexes gemäss Beispiel F1 vorgelegt. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen und durch mehrmaliges Evakuieren und Auffüllen mit Argon unter Argon gesetzt. Mit einer Spritze mit Nadel wird durch das Septum eine entgaste Lösung von 158 mg (1 mmol) Dimethylitaconat in 4 ml Methanol zugegeben und 10 Minuten gerührt. Der Rührer wird abgestellt, der Kolben durch Ansetzen von Vakuum und Auffüllen mit Wasserstoff (Normaldruck) unter Wasserstoff gesetzt und die Wasserstoffzufuhr offen gelassen. Durch Einschalten des Rührers wird die Hydrierung gestartet. Nach einer Stunde wird der Rührer abgestellt und die Reaktionslösung im Gaschromatograph mit chiraler Säule (Chirasil-L-val) untersucht. Der Umsatz ist vollständig, die optische Ausbeute ee des Hydrierproduktes ((S)-Dimethyl-methylsuccinat) ist grösser als 99%.



Patentansprüche:

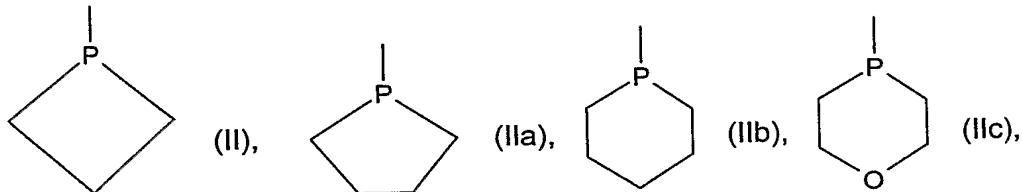
1. Verbindungen der Formel I in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder im wesentlichen reinen Diastereomeren,



worin

R₁ Wasserstoffatom oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und wenigstens ein Sekundärphosphin eine unsubstituierte oder substituierte zyklische Phosphingruppe darstellt.

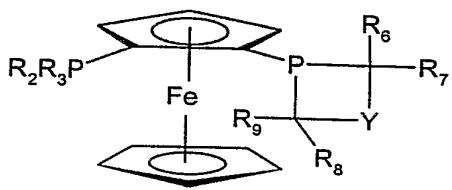
2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin das zyklische Sekundärphosphin den Formeln II, IIa, IIb oder IIc entspricht,



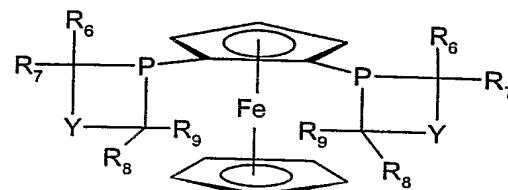
die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind mit -OH, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxyphenyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxybenzyl, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxybenzyloxy, oder C₁-C₄-Alkyldien-dioxyl.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 2, worin Substituenten in einer oder beiden α -Stellungen zum P-Atom gebunden sind.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin die Verbindungen der Formel I den Formeln III oder IV entsprechen,



(III),

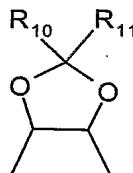


(IV),

worin

R_2 und R_3 unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, der unsubstituiert oder substituiert ist mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, Di- C_1 - C_4 -Alkylamino, $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1$ - C_{12} -Alkyl) $_3Si$, oder $-CO_2-C_1$ - C_6 -Alkyl,

Y für $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH(OH)-$, $-CH(OC_1$ - C_4 -Alkyl) $CH(OC_1$ - C_4 -Alkyl)- steht, oder einen Rest der Formel



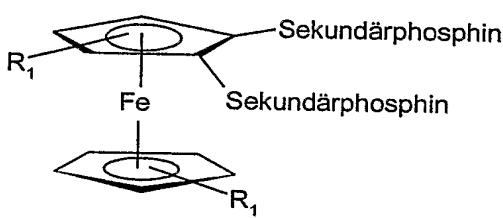
bedeutet,

R_6 , R_7 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl darstellen, und wenigstens einer der Reste R_6 , R_7 , R_8 und R_9 C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl oder $-CH_2-O-C_1$ - C_4 -Alkyl beziehungsweise $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -Aryl bedeutet,

R_{10} H oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, und

R_{11} C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder im wesentlichen reinen Diastereomeren,



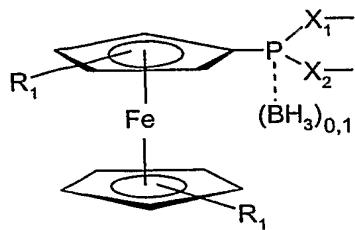
(I),

worin

R_1 Wasserstoffatom oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und wenigstens ein Sekundärphosphin eine unsubstituierte oder substituierte zyklische Phosphingruppe darstellt, umfassend die Schritte



a) Umsetzung einer Verbindung der Formel V

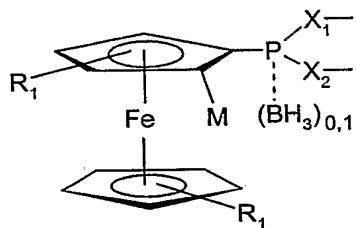


(V),

worin

X_1 und X_2 unabhängig voneinander O oder N- bedeuten, und an die freien Bindungen der O- und N-Atome C-gebundene Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste gebunden sind,

mit wenigstens äquivalenten Mengen Lithiumalkyl, einer Magnesium-Grignardverbindung, oder einem aliphatischen Li-Sekundäramid oder $X_3\text{Mg}$ -Sekundäramid zu einer Verbindung der Formel VI,

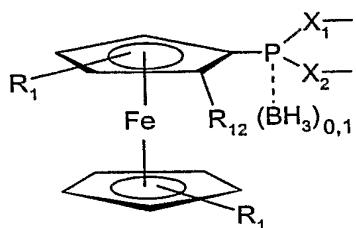


(VI),

worin

M für -Li oder - MgX_3 steht und X_3 Cl, Br oder I darstellt,

b) Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit wenigstens äquivalenten Mengen eines Disekundäramino-phosphinhalogenids, eines Dialkoxyphosphinhalogenids, Disekundär-amino-P(O)-halogenid, Dialkoxy-P(O)-halogenid oder PCl_3 oder PBr_3 zu einer Verbindung der Formel VII



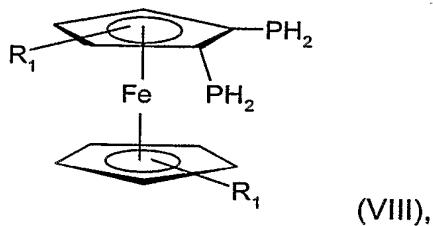
(VII),

worin

R_{12} - PCl_2 , - PBr_2 , Di(sekundäramino)P-, DialkoxyP-, Disekundäramino-P(O)-, Dialkoxy-P(O)- darstellt, und

b1) aus einer Verbindung der Formel VII, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_1 , (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_2 , oder X_1 -(Hetero)- Kohlenwasserstoff- X_2 sowie Disekundäramino oder Dialkoxy mit HCl oder HBr unter Bildung einer - PCl_2 -Gruppe oder - PBr_2 -Gruppe abspaltet, und danach die -(O) PCl_2 -Gruppen, -(O) PBr_2 -Gruppen, - PCl_2 -Gruppen oder - PBr_2 -Gruppen zu einer Verbindung der Formel VIII hydriert, oder

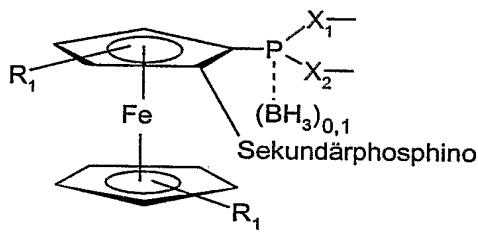
b2) aus einer Verbindung der Formel VII die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_1 , (Hetero)- Kohlenwasserstoff- X_2 , oder X_1 -(Hetero)Kohlenwasserstoff- X_2 sowie Disekundäramino oder Dialkoxy mit HCl oder HBr unter Bildung einer - PCl_2 -Gruppe oder - PBr_2 -Gruppe abspaltet, und danach die -(O) PCl_2 -Gruppen, -(O) PBr_2 -Gruppen, - PCl_2 -Gruppen oder - PBr_2 -Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel VIII,



(VIII),

entfernt, oder

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Sekundärphosphin-halogenid zu einer Verbindung der Formel IX,



(IX),

c1) aus einer Verbindung der Formel IX, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_1 , (Hetero)Kohlenwasserstoff- X_2 , oder X_1 -(Hetero)- Kohlenwasserstoff- X_2 mit HCl oder HBr unter Bildung einer - PCl_2 -Gruppe oder - PBr_2 -Gruppe abspaltet, und danach die - PCl_2 -Gruppen oder - PBr_2 -Gruppen zu einer Verbindung der Formel X hydriert, oder



c2) aus einer Verbindung der Formel IX die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero) Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppen oder -PBr₂-Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel X



entfernt, oder

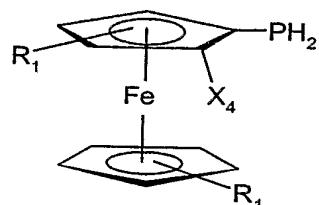
d) Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Halogenierungsreagenz zu einer Verbindung der Formel XI



worin X₄ für Cl, Br oder I steht,

d1) aus einer Verbindung der Formel XI, wenn vorhanden, die Borangruppe entfernt, dann die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe zu einer Verbindung der Formel XII hydriert, oder

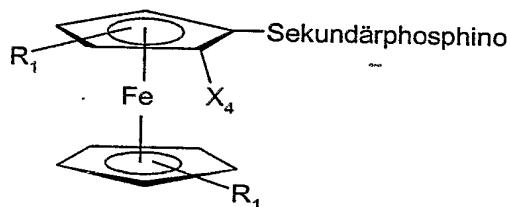
d2) aus einer Verbindung der Formel XI die Reste (Hetero)Kohlenwasserstoff-X₁, (Hetero)-Kohlenwasserstoff-X₂, oder X₁-(Hetero) Kohlenwasserstoff-X₂ mit HCl oder HBr unter Bildung einer -PCl₂-Gruppe oder -PBr₂-Gruppe abspaltet, und danach die -PCl₂-Gruppen oder -PBr₂-Gruppen hydriert, und dann die Borangruppe zur Bildung einer Verbindung der Formel XII



(XII)

entfernt, und

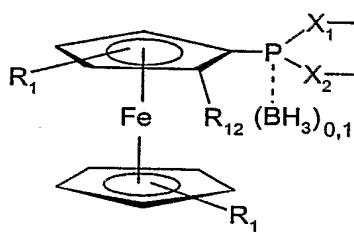
d3) die Verbindung der Formel XII mit einem metallierten Sekundärphosphid zu einer Verbindung der Formel X umsetzt,
e) Umsetzung der Verbindung der Formel VII mit wenigstens 2 Äquivalenten und der Verbindung der Formel X mit wenigstens 1 Äquivalent eines zyklischen Sulfats zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin eine oder beide Sekundärphosphinogruppen zyklisches Sekundärphosphino darstellen, oder
f) Umsetzung einer Verbindung der Formel XII mit wenigstens 1 Äquivalent eines zyklischen Sulfats zur Herstellung von Verbindungen der Formel XIII,



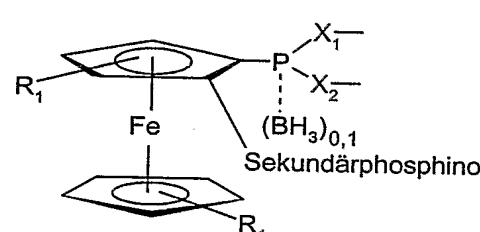
(XIII)

worin Sekundärphosphino zyklisches Sekundärphosphino darstellt, die gegebenenfalls mit BH₃ geschützt ist, und danach Umsetzung einer Verbindung der Formel XIII mit wenigstens 1 Äquivalent Lithiumalkyl und dann mit wenigstens 1 Äquivalent Sekundärphosphinhalogenid zu einer Verbindung der Formel I.

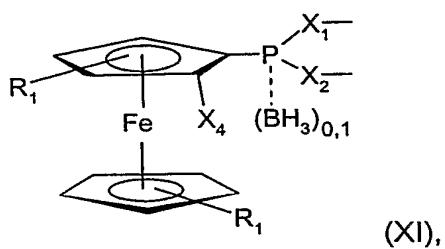
6. Verbindungen der Formeln VII, IX und XI,



(VII),



(IX), und



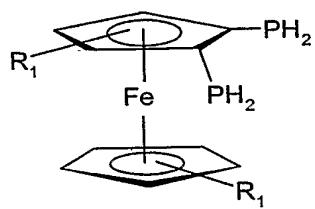
(XI),

worin

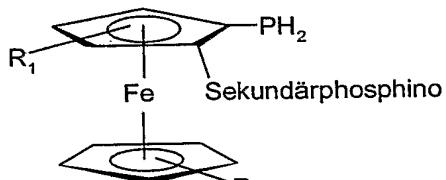
X₁ und X₂ unabhängig voneinander O oder N bedeuten, und an die freien Bindungen der O- und N-Atome C-gebundene Kohlenwasserstoff- oder Heterokohlenwasserstoffreste gebunden sind, und

R₁, R₁₂ und X₄ die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen haben.

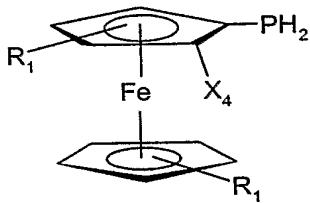
7. Verbindungen der Formeln VIII, X und XII,



(VIII),



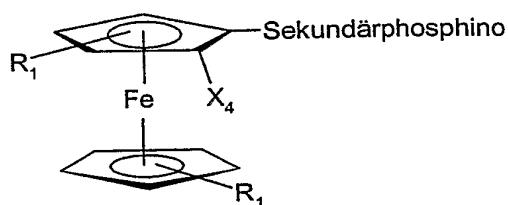
(X), und



(XII),

worin R₁ und X₄ die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Ein anderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel XIII



(XIII),

worin R₁ und X₄ die die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen haben, und Sekundärphosphino zyklisches Sekundärphosphino darstellt.

9. Metallkomplexe von Metallen ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle mit Verbindungen der Formeln I als Liganden.

10. Metallkomplexe gemäss Anspruch 9, worin das TM-8 Metall Ruthenium, Rhodium oder Iridium ist.

11. Metallkomplexe gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Formeln XIV und XV entsprechen,



worin A_1 für eine Verbindung der Formel I steht,

L für gleiche oder verschiedene monodentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht, oder zwei L für gleiche oder verschiedene bidentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht;

n für 2, 3 oder 4 steht, wenn L einen monodentaten Liganden bedeutet, oder n für 1 oder 2 steht, wenn L einen bidentaten Liganden bedeutet;

z für 1, 2 oder 3 steht;

Me ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rh, Ir und Ru bedeutet; wobei das Metall die Oxidationsstufen 0, 1, 2, 3 oder 4 aufweist;

E^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist; und die anionischen Liganden die Ladung der Oxidationsstufen 1, 2, 3 oder 4 des Metalls ausgleichen.

12. Metallkomplexe gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Formeln XIII und XIV entsprechen,



worin

A_1 für eine Verbindung der Formel I steht;

Me_2 Rhodium oder Iridium bedeutet;

Y für zwei Olefine oder ein Dien steht;

Z Cl, Br oder I bedeutet; und

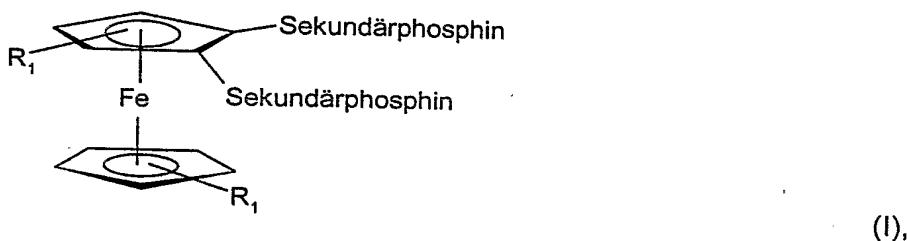
E_1^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure darstellt.

13. Verwendung von Metallkomplexen gemäss Anspruch 9 als homogene Katalysatoren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommerfachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Aminen an Allylverbindungen.

14. Verfahren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommerfachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Amine an Allylverbindungen in Gegenwart eines Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Anlagerung in Gegenwart katalytischer Mengen wenigstens eines Metallkomplexes gemäss Anspruch 9 durchführt.

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder im wesentlichen reinen Diastereomeren,



worin

R₁ ein Wasserstoffatom oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und wenigstens ein Sekundärphosphin eine unsubstituierte oder substituierte zyklische Phosphingruppe darstellt. Die Verbindungen der Formel I werden über ein neues Verfahren zugänglich und sind wertvolle Liganden für katalytisch wirksame Metallkomplexe in der asymmetrischen Synthese.